

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 177

ANTIBIOTIQUES ET SOMMEILS

**Effet supprimeur du chloramphénicol
sur le sommeil paradoxal chez le chat.**

Absence d'effet du thiamphénicol.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Françoise PETITJEAN

née le 27 Juin 1947

à LYON (Rhône)

Docteur Françoise PETITJEAN

ANTIBIOTIQUES ET SOMMEILS

Effet suppressif du chloramphénicol
sur le sommeil paradoxal chez le chat.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Docteur Françoise PETITJEAN

ANTIBIOTIQUES ET SOMMEILS

**Effet supprimeur du chloramphénicol
sur le sommeil paradoxal chez le chat.**

Absence d'effet du thiamphénicol.



ANALYTIQUES ET SOMMAIRES

Effet suppressif du chloramphénicol
sur le sommeil paradoxal chez le chat.
Absence d'effet du thiopental.



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième vice-Président : M. R. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : M. Le Pr. R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. Le Pr. B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

"Corps agité, folie ; corps agissant, sagesse ;
et enfin, ce qui revient à mon propos, corps
inerte, sommeil. Apprendre à ne plus penser,
c'est une partie, et non la moindre, de l'art
de penser."

ALAIN, "Propos".

Composition du jury : Monsieur le Professeur J.F. CIER
Monsieur le Professeur M. JOUVET
Monsieur le Professeur B. SCHOTT
Madame le Professeur agrégé M. AYMARD

Cette thèse, achèvement de longues années
d'étude, est une porte qui s'ouvre vers
un nouvel avenir.

En ce sens, elle est écrite à la mémoire
de mon père et de mon frère Michel.

Cette étude, bien que signée par une seule personne est le fruit du travail d'une équipe compétente et dynamique composée de Nicole BERTRAND et Colette COINTY puis de Michèle JANIN et Marcel DAVID, sous la direction du Professeur Michel JOUVET.

Ont également participé directement ou indirectement à ce travail :

- . Mesdames O. DESMURS et C. MONTANARD pour les soins donnés aux animaux.
- . Jocelyne DUPLESSIS pour la dactylographie de ce manuscrit.
- . Monsieur G. VERCHERE pour son aide en tant qu'électronicien.
- . L'ordinateur "Multi-Huit" admirablement dominé par Guy CHOUVET, pour le traitement des résultats.
- . Marie-Thérèse PELLENC et Françoise BOUIN pour le travail de secrétariat.

J'ai eu la chance d'effectuer ce travail au sein d'un laboratoire composé de personnes sympathiques et dynamiques.

Cette thèse est donc, pour moi, l'occasion de les remercier.

Ayant profité, à plusieurs reprises de son enseignement de la physiologie, je remercie Monsieur le Professeur J.F. CIER pour l'honneur qu'il me fait de juger ce travail et d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je sais tout l'intérêt que le Professeur B. SCHOTT porte à la recherche fondamentale relative au sommeil ; je le remercie d'avoir bien voulu faire partie de ce jury.

C'est avec une extrême gentillesse que Madame M. AYMARD, Professeur agrégé, a bien voulu accepter de siéger dans ce jury ; je l'en remercie très sincèrement.

Qu'il me soit permis de remercier tout spécialement Monsieur le Professeur Michel JOUVET. Si j'ai pu entreprendre et mener à terme ces études médicales, c'est grâce à sa compréhension tout au long de ces années. Il m'a permis d'allier la pratique clinique à la recherche fondamentale, d'associer le contact humain à la formation de la pensée. Il sait que je lui en suis très reconnaissante et que je l'en remercie vivement.

Je remercie très sincèrement le laboratoire Clin. Midy Pharmacie pour son apport financier ayant permis l'impression de cette étude et pour sa participation à l'établissement de la bibliographie.

J'adresse également mes remerciements aux laboratoires Roussel pour leur mise à disposition de documents bibliographiques.

Liste des abréviations utilisées dans le texte
les figures

- SP = sommeil paradoxal
- SL = sommeil lent
- SI = stade I du sommeil lent
- SII = stade II du sommeil lent
- PGO = pointes Ponto-Géniculo-Occipitales
- CAP = chloramphénicol
- TAP = thiamphénicol

INTRODUCTION

C'est le hasard qui a voulu que soit remarquée l'action d'un antibiotique sur le sommeil. Jusqu'à présent, seules les substances ayant directement trait au fonctionnement du système nerveux central semblaient présenter un quelconque intérêt pour l'étude de ce phénomène longtemps resté dans l'ombre : le sommeil.

C'est à la suite d'une infection post-opératoire bénigne du scalp, résistant aux antibiotiques usuels (Pénicilline, Ampicilline) que fut utilisé le chloramphénicol, et c'est après avoir observé un trouble du sommeil, répétitif et inexpliqué, que cette substance fut impliquée dans ce phénomène. Son administration systématique chez le chat provoqua effectivement une modification des états de vigilance.

L'intérêt de cette substance ne réside pas seulement dans le fait qu'elle est capable d'influencer la répartition des états de vigilance ; ceux-ci sont sensibles à bon nombre de drogues ou de facteurs, liés à l'animal lui-même ou à son environnement. Le chloramphénicol est un antibiotique qui est actif par inhibition de la synthèse protéique. Et c'est à ce titre que son étude est intéressante. Car elle peut permettre d'établir le rôle des protéines, ou d'une protéine spécifique, dans la genèse des phénomènes du sommeil.

Ce travail met en relation deux domaines bien différents. Une première partie sera donc consacrée aux données acquises concernant le sommeil : ses caractéristiques comportementales et polygraphiques, les systèmes neuronaux qui en sont responsables ainsi que les substances chimiques nécessaires à son élaboration.

Dans une seconde partie, le métabolisme et le mécanisme d'action du chloramphénicol seront évoqués et comparés à ceux du thiamphénicol, molécule de structure analogue à celle du chloramphénicol. L'action d'autres antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique sera envisagée (érythromycine, oxytétracycline, oléandomycine).

Après ces données bibliographiques, les méthodes d'approche et les résultats relatifs aux effets sur le sommeil de ces divers antibiotiques seront exposés.

Dans une dernière partie, nous tenterons de dresser le bilan de ces expériences et de dégager le rôle et l'intérêt de ces antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique dans l'étude des mécanismes du sommeil.

C H A P I T R E I

L E S O M M E I L D U C H A T

C'est d'abord un état comportemental qui survient périodiquement chez tout individu. Opposé à l'éveil, il est synonyme de mort. Mais considéré comme l'enveloppe du rêve il devient alors source de vie, puisqu'il ouvre la porte à cette activité onirique, intense mais fugitive.

Jusqu'à ces dernières années il fut considéré comme l'absence d'éveil c'est à dire comme un phénomène purement passif, tant sur le plan comportemental qu'anatomophysiologique. Aussi pour le définir nous faut-il d'abord envisager ce qu'est l'éveil (in Jouvet 1972, 1974 ; Figure 1).

1 - L'éveil

Il se caractérise par une activité motrice permettant l'expression de tous les comportements nécessaires à la vie et à la reproduction de l'animal.

Sur le plan polygraphique, l'activité du cortex cérébral est rapide, l'activité électromyographique intense et les mouvements des yeux nombreux sur l'électrooculogramme.

Le système cérébral responsable du comportement d'éveil et de l'activité corticale rapide est composé de neurones noradrénergiques et dopaminergiques situés dans le mésencéphale. La destruction de ce système entraîne un "a-éveil" ou absence d'éveil. Au contraire, les amphétamines, qui libèrent les catécholamines au niveau de terminaisons neuronales situées en son sein, provoquent une augmentation de l'éveil.

C'est le relâchement physiologique de ce système qui permet l'apparition du premier stade du sommeil lent : le stade I.

2 - Le sommeil lent (SL)

Ce sommeil est dit "lent" car il est caractérisé par une activité corticale lente (ou synchronisation corticale). L'emploi même d'un adjectif qualificatif suggère qu'il existe, à l'intérieur du sommeil, plusieurs périodes distinctes.

a - Le stade I (SI)

C'est donc une phase d'endormissement qui succède à l'éveil. Elle intervient seulement si l'animal est dans un environnement calme et n'est pas perturbé par divers stimuli internes ou externes, capables d'activer à nouveau son système d'éveil. Il a adopté une position compatible avec le sommeil, allongé ou "en sphinx" ; il n'y a plus aucun mouvement.

L'activité corticale se ralentit, mais est encore entrecoupée de courts moments de désynchronisation ; l'intensité du tonus musculaire est modérée.

Si aucun stimulus extérieur ne vient interrompre cet assoupissement, l'animal va passer insensiblement à la seconde étape du sommeil lent : le stade II (SII).

b - Le stade II (SII)

C'est un stade de sommeil profond ; l'animal est allongé, les muscles sont relâchés, les yeux sont fermés.

L'activité corticale est alors totalement synchronisée (ondes lentes et amples). L'intensité du tonus musculaire est faible.

Ce stade II du sommeil lent est probablement dû à la mise en jeu d'une structure hypnogène pontomésencéphalique et sérotoninergique : le noyau Raphé Dorsalis, qui succède et s'ajoute au relâchement du système d'éveil. En effet, la destruction complète de cette structure médiane est suivie d'une abolition totale et durable du stade II. Cette lésion entraîne également l'apparition immédiate de "pointes" enregistrées au niveau du noyau Géniculé latéral et du Cortex occipital, appelées pointes PGO (Ponto-Géniculo-Occipitales). La Para-chlorophénylalanine (PCPA), qui bloque l'action de la tryptophane hydroxylase et empêche ainsi la formation de sérotonine, provoque une décharge régulière de PGO et une insomnie.

Lors du sommeil physiologique, la période de stade II peut se terminer par l'apparition de ces PGO, témoin de l'inhibition métabolique du système sérotoninergique (noyau Raphé Dorsalis en particulier). Cette phase d'une durée de 10 à 20 secondes allie donc une activité corticale encore lente à l'existence de pointes PGO ; pour cette raison, elle est appelée période de SPOL (Sommeil Phasique à Ondes Lentes). Elle marque la fin du sommeil lent et représente la dernière étape avant la survenue du sommeil paradoxal, support probable de l'activité onirique.

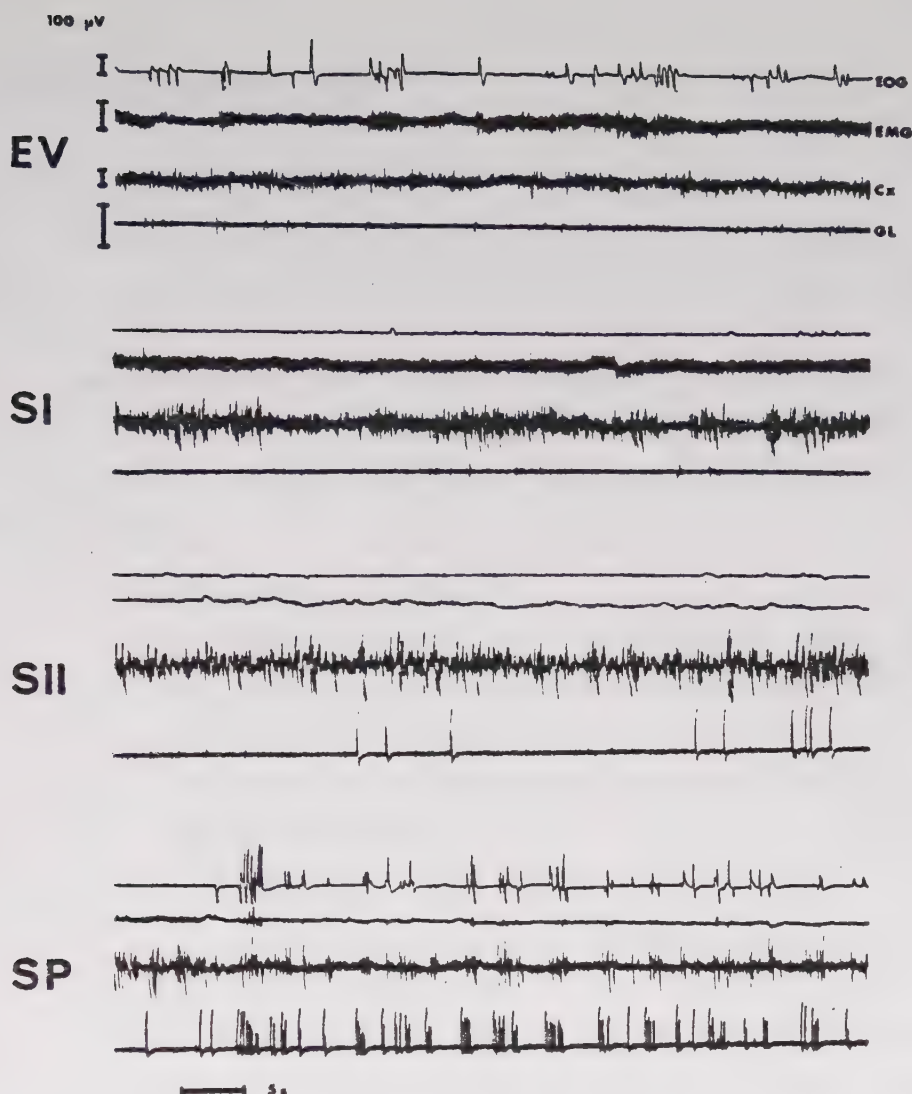


Figure 1 : Aspects polygraphiques de l'éveil et du sommeil chez le chat.

Eveil (Ev): activité corticale (Cx) rapide, intense activité musculaire sur l'électromyogramme (EMG), mouvements oculaires sur l'électrooculogramme (EOG).

Stade I (SI): ralentissement de l'activité corticale.

Stade II (SII): synchronisation corticale, diminution de l'intensité du tonus musculaire, apparition de pointes PGO au niveau du noyau genouillé latéral (GL) (cette activité annonce la survenue du sommeil paradoxal).

Sommeil paradoxal (SP): activation corticale, atonie musculaire, importante activité PGO au niveau du noyau genouillé latéral et du cortex, qui est responsable des mouvements des yeux bien visibles sur l'EOG.

Calibrage: 5 secondes, 100 microvolts.

3 - Le sommeil paradoxal (SP)

a - Description

Découvert par M. Jouvet chez le chat, il fut baptisé "sommeil paradoxal", car l'intense activité cérébrale qui le caractérise ressemble à l'éveil.

Annoncé par le SPOL (Sommeil Phasique à Ondes Lentes), il survient par périodes d'une durée moyenne de 4 à 6 minutes toutes les 25 à 30 minutes. Il est défini par plusieurs caractéristiques que l'on peut grouper en deux catégories.

- Les phénomènes toniques :

- . le principal signe est l'apparition d'une activité corticale rapide, continue et de bas voltage, presque identique à celle de l'état d'éveil.
- . le second signe, non moins important, est l'abolition du tonus musculaire.

- Les phénomènes phasiques :

- . ce sont les pointes PGO, qui sont réparties de façon aléatoire durant toute la phase de SP, isolées ou groupées.
- . cette activité centrale est responsable des phénomènes phasiques périphériques tels que mouvements oculaires, mouvements fins des extrémités.

L'ensemble de ces caractères nécessite donc le fonctionnement simultané de divers systèmes neuronaux en relation les uns avec les autres.

b - Systèmes responsables

Après l'élimination du cortex, diverses sections étagées du tronc cérébral ont permis de les situer dans le pont.

La partie dorsolatérale de la formation réticulée s'est avérée d'une grande importance. Elle contient, entre autres, des neurones catécholaminergiques capables de synthétiser noradrénaline ou dopamine et de libérer ces neurotransmetteurs au niveau de leurs terminaisons synaptiques. La lésion bilatérale de cette région permet de supprimer totalement le sommeil

paradoxal sans entraîner de troubles majeurs du sommeil lent. L'administration d'un inhibiteur des monoamines oxydases, enzymes nécessaires au métabolisme des catécholamines, provoque aussi sa disparition ; et un poison des neurones catécholaminergiques tel que la 6-OHDA peut l'abolir. Entrent en jeu également des mécanismes cholinergiques, puisque le SP peut être supprimé par l'atropine ou augmenté par l'ésérine.

L'activité phasique PGO dépend d'un groupe de neurones, dont le transmetteur est encore inconnu. Les noyaux Parabrachialis Latéralis et Médialis, le noyau de Kölliker-Fusé semblent à présent jouer un rôle certain dans le déclenchement de cette activité (Sakai et Léger 1976, Saito et al. 1977). Mais si les projections afférentes et efférentes de ces noyaux sont à présent mises à jour, les relations fonctionnelles qui existent entre tous ces phénomènes phasiques, pas plus que leur signification ne sont encore connues.

On sait également où se trouvent les neurones capables d'inhiber le tonus musculaire. Il est possible de lever cette inhibition par une lésion du Locus Coeruleus α , qui appartient au complexe coeruleen (Locus principal, Locus α , noyau Subcoeruleus). Ainsi se révèlent librement des comportements d'agression, de poursuite, d'exploration, de léchage, habituellement inexprimés parce-que bloqués par l'inhibition du tonus musculaire. Cependant l'animal dort profondément ; en sont pour preuves le myosis serré, le relâchement des membranes nictitantes, l'absence de toute réaction aux stimuli visuels ou auditifs, et l'activité PGO spécifique au SP, en relation avec l'enchaînement des mouvements de chaque comportement. (Sastre et Juvet 1976).

c - Quel est le rôle du SP ?

Malgré de nombreuses années de recherche, cette question reste l'énigme la plus importante de la neurobiologie.

Des privations de SP, même de longue durée, n'entraînent pas de troubles sensibles de la mémoire ou de l'apprentissage chez l'homme. Chez la souris la suppression pharmacologique de SP peut provoquer une augmentation ou une diminution des capacités d'apprentissage (Kitahama et al. 1976, Valatx et al. 1972). A l'inverse, le SP peut augmenter après acquisition d'un apprentissage (Leconte et al. 1973, Smith et al 1974, Fishbein et al. 1975).

Jouvet a émis l'hypothèse qu'il serait indispensable à la mise en place de comportements innés. En effet, chez le fœtus, il est très important et sa quantité est en relation avec le degré de maturation cérébrale (Valatx et al. 1964). Jouerait-il un rôle dans l'établissement des connexions nerveuses au cours de l'ontogénèse ?

Ce rôle de programmation du SP serait sous la dépendance du génome de l'individu. Chaque espèce (et à l'intérieur de chacune, chaque race) a non seulement son propre rythme de SP (Valatx et al. 1972) mais aussi une activité phasique spécifique.

Qui dit codage génétique ou maturation, dit acides nucléiques et protéines. En effet le génome de l'individu est supporté, dans chaque cellule, par l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'ADN, par la succession déterminée et immuable des nucléotides qui le composent, est un véritable code. L'ARN messager (acide ribonucléique), formé également de nucléotides, est la fidèle transcription de ce code. Comme son nom l'indique, il va transporter l'information du noyau au ribosome cytoplasmique, lui-même formé d'acides ribonucléiques. A ce niveau, la séquence codée de ses nucléotides va être déchiffrée par les ARN de transfert, chacun porteur d'un acide aminé déterminé. Ceux-ci vont être accrochés les uns aux autres grâce à l'activité d'une peptidyltransférase, et former ainsi une protéine spécifique, à l'image du code de l'ADN.

Tout ce qui est génétiquement programmé, donc retranscrit à partir du code nucléaire, passe par l'intermédiaire d'une protéine. Et, d'autre part, dès qu'il y a maturation d'un système cellulaire, il y a synthèse protéique sous la dépendance du génome.

Comment relier protéines et sommeil ? Les travaux effectués jusqu'à présent sont peu nombreux :

. Stern et al. (1972) ont utilisé des inhibiteurs de la synthèse protéique. Ils ont provoqué une diminution du SP par injection intraventriculaire ou intrapéritonéale de puromycine et, par administration intrapéritonéale, de cycloheximide. Par contre, le cycloheximide introduit dans le ventricule entraîne secondairement une augmentation nette et de longue durée du SP.

. Pegram et al . (1973) ont également mis en évidence une diminution du SP et une augmentation du sommeil lent, chez la souris après administration parentérale de cycloheximide.

. Drücker-Colin (1976) a établi une relation entre la quantité de SP et la libération de protéines dans la formation réticulée mésencéphalique.

Les résultats qui vont être exposés et discutés dans cette thèse s'inscrivent dans cette ligne : cinq antibiotiques ont été utilisés pour leurs propriétés inhibitrices de la synthèse protéique : en premier lieu le chloramphénicol, puis le thiamphénicol, enfin l'oxytétracycline, l'érythromycine et l'oléandomycine. Le ou les mécanismes d'action de chacun d'eux vont être décrits dans les pages suivantes.

CHAPITRE II

MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

I - Classification

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur mécanisme d'action.

1 - Certains agissent sur la synthèse de la paroi en empêchant par exemple l'assemblage des peptides (ex : cyclosérine) ou en entravant la synthèse des mucopeptides (β lactamines). De ce fait, il provoquent des troubles au cours de la multiplication des bactéries ; celles-ci se reproduisent avec une paroi incomplète ou inexistante, sont ainsi fragilisées et facilement détruites. La Pénicilline, par exemple, se fixe sur la transpeptidase, enzyme nécessaire à la synthèse des mucopeptides et bloque ainsi son action. Avec l'ampicilline, c'est un antibiotique couramment utilisé chez le chat et qui ne modifie pas quantitativement les états de sommeil.

2 - Quelques-uns exercent leur action au niveau de la membrane cytoplasmique en modifiant les fonction énergétiques (gramicidine) ou les propriétés de division cellulaire (polymyxine B, colistine).

3 - Une troisième catégorie est constituée par des substances qui se fixent sur les molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN) à divers stades de la transcription du code génétique (réplique de l'ADN pour l'acide nalidixique par exemple, ou transcription de l'ADN par l'ARN messager pour l'actinomycine).

4 - Et enfin il existe des antibiotiques connus pour avoir leur point d'impact au niveau du ribosome (Delaunay et Schapira 1974).

. Les tétracyclines, par exemple, se fixent sur la partie 30 S du ribosome et perturbent la lecture de l'ARN messager par l'ARN de transfert en inhibant la fixation des aminoacyl-t-RNA sur un site déterminé du ribosome. L'oxytétracycline (Terramycine) outre son activité antibiotique sur les bactéries est également active sur la cellule de mammifère. Cette substance, de même que le CAP et le TAP (nous le verrons plus loin), inhibe la synthèse des composants mitochondriaux, tels que cytochrome oxydase, dans des tissus à prolifération rapide (moelle osseuse, embryon, hépatome) (Oerter et al. 1974).

. Les macrolides (érythromycine, oléandomycine) agissent au niveau de la fraction 50 S du ribosome, où ils empêchent la fixation des acides aminés entre eux par inhibition de la peptidyltransférase. L'érythromycine, de plus, est un inhibiteur de la terminaison de la synthèse protéique.

Dans la cellule eucaryote, érythromycine et oléandomycine inhibent la synthèse protéique mitochondriale in vitro, mais ces deux antibiotiques sont absolument inactifs sur la mitochondrie intacte in vivo (Kroon et De Vries 1971).

. Le chloramphénicol (CAP) et le thiamphénicol (TAP) font partie de cette quatrième catégorie.

Le métabolisme et les mécanismes d'action de ces deux antibiotiques sont exposés de manière plus approfondie dans les pages suivantes. Un dernier paragraphe est consacré aux données relatives à l'action du chloramphénicol sur le système nerveux.

II - Modes d'action généraux du CAP et du TAP

I - Généralités

Le CAP est isolé, pour la première fois, des produits de fermentation de *Streptomyces Venezuelae*, par Ehrlich en 1947. Dès 1949 il est très utilisé en thérapeutique humaine à cause de son large spectre antibiotique, mais acquiert progressivement une mauvaise réputation due à son action néfaste sur la moelle osseuse. Il peut provoquer, en effet, soit un dysfonctionnement médullaire réversible ne portant que sur la seule lignée érythroïde, soit une aplasie médullaire irréversible (Yunis 1970, Yunis et Blomberg 1964). Le premier cas d'anémie aplastique est publié en 1950 (Murray et al.) ; de nombreuses autres publications lui font suite.

Quelques années plus tard apparaît un analogue du CAP, le thiamphénicol (TAP), corps chimique possédant la même structure que le CAP, mais dans laquelle le radical " NO_2 " en position "para" du cycle est remplacé par le groupement "méthylsulfonyl" (Figure 2).

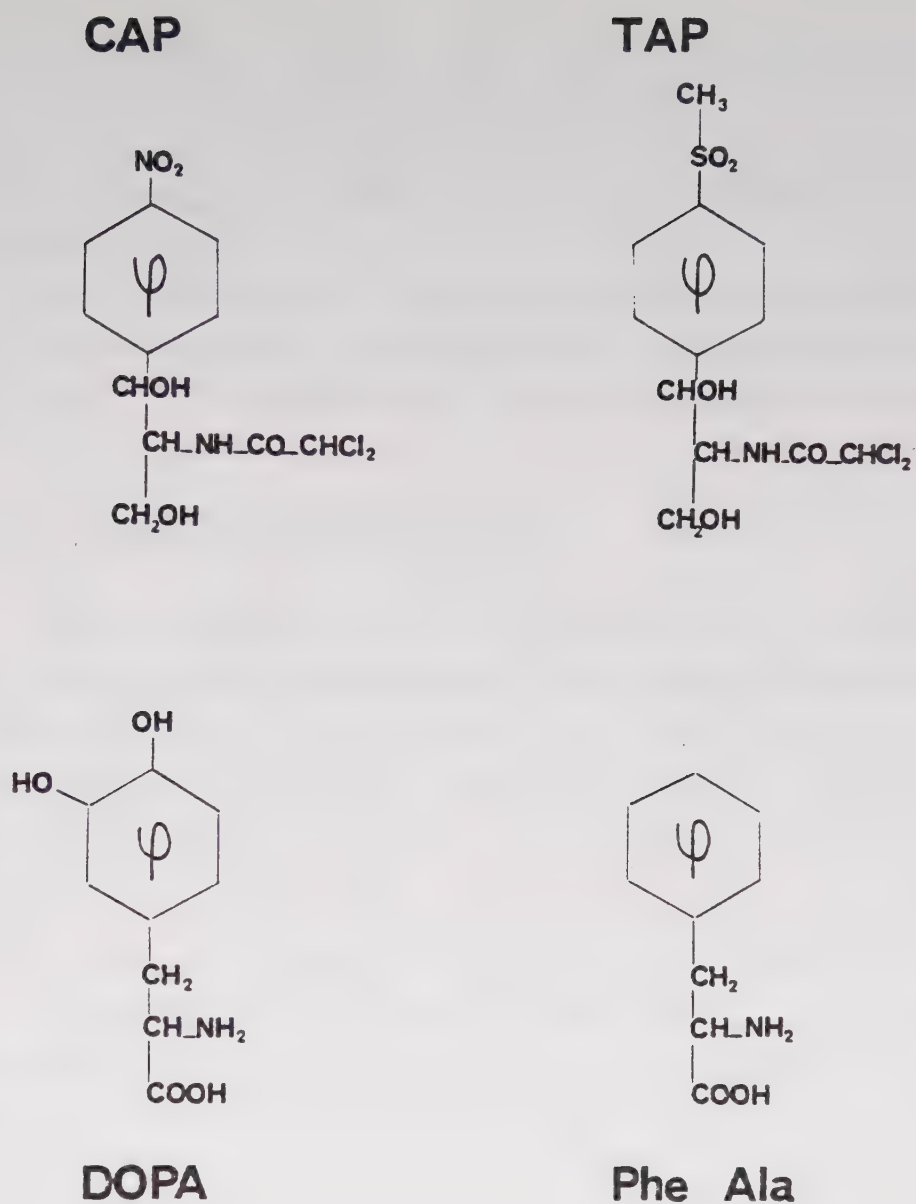


Figure 2 : Structure des molécules de chloramphénicol (CAP), thiamphénicol (TAP), dihydroxyphénylalanine (DOPA) et phénylalanine (PhéAla).

Le TAP possède la même action antibactérienne que le CAP sans avoir d'effets secondaires aussi marqués. En effet, s'il peut provoquer le dysfonctionnement médullaire réversible, il n'entraîne pratiquement jamais cette terrible et irréversible aplasie de la moelle osseuse (Ferrari et al. 1968).

Cette différence de toxicité stimule plusieurs équipes de recherche et, à partir des années 1970, sont publiés de nombreux travaux qui tentent de mettre à jour les mécanismes de ces deux substances de structures voisines.

2 - Métabolisme du CAP et du TAP

Chez le mammifère (Ferrari et Della-Bella 1974) le CAP ou le TAP, introduit par voie orale est transformé dans l'intestin. La molécule de CAP est acétylée grâce à des microorganismes de la flore intestinale contenant une acétyltransférase spécifique. L'acétylation se fait au niveau des atomes de carbone 1 et 3 de la chaîne latérale "propane diol". Les deux esters de l'acide acétique formés sont le 3-acétoxy CAP et le 1,3-diacétoxy CAP. Le TAP subit la même transformation mais son affinité pour l'acétyltransférase bactérienne est deux fois moins grande.

Les molécules estérifiées sont hydrolysées par une β -estérase et reprennent ainsi leur forme active. Cette transformation se fait dans l'intestin ou dans le foie. Ce processus d'hydrolyse peut être saturé ce qui provoque alors une augmentation de l'excrétion directe des produits estérifiés dans l'urine, phénomène peu intense ordinairement.

Le CAP, mais pas le TAP, est ensuite glucuro-conjugué grâce à la glucuronyl-transférase des microsomes du foie. Cette enzyme est absolument inactive sur le TAP ; et ce dernier ne peut inhiber la conjugaison du CAP.

Cette glycuconjugaison du CAP, bien étudiée chez le rat par Ferrari et Della-Bella, peut être modifiée par divers facteurs. La phénobarbitone active l'enzyme et augmente donc la concentration en CAP conjugué dans le tissu hépatique pendant que la demi-vie du CAP libre dans le sérum est très nettement diminuée : elle passe de 22 minutes chez l'animal normal traité par 30 mg/kg de CAP I.V., à 9 minutes quand il y a eu prétraitement par la phénobarbitone. La demi-vie du TAP dans le sérum qui est de 46 minutes

chez l'animal normal n'est pas modifiée par ce prétraitement. Le même effet est obtenu avec le phénobarbital (Della-Bella et al. 1968).

A l'opposé l'hépatectomie partielle double la demi-vie du CAP dans le sérum. Chez l'homme atteint d'une cirrhose du foie, la demi-vie du CAP est également allongée alors que celle du TAP n'est pas modifiée (Azollini et al. 1972). De même, le prétraitement par l'acide o-toluique, qui est un substrat pour la glucuronyltransférase, augmente la concentration du CAP dans le plasma. Le même effet est observé après tolbutamide (Alvin-Dixit 1974).

Le CAP est enfin excrété par la bile (Uesugi 1974) et par le rein. Il l'est sous sa forme libre mais surtout sous sa forme conjuguée. Le TAP est excrété par le rein principalement sous sa forme libre. Ainsi, alors que la fonction hépatique est primordiale pour la conjugaison du CAP, précédant l'excrétion au niveau du rein, la fonction rénale est un facteur limitant pour l'élimination du TAP (Kunin et al. 1960, Azzolini et al. 1970).

Il faut noter que le CAP et le TAP traversent la barrière hémato-encéphalique (Laplassote 1962).

3 - Mécanisme d'action

a - Inhibition de la synthèse protéique

L'isomère D-thréo du CAP et le TAP exercent leur action antibactérienne par inhibition de la synthèse protéique au niveau du ribosome. Le mécanisme paraît similaire pour les deux substances. Elles se fixent sur la fraction 50 S des ribosomes bactériens. Le CAP inhiberait l'action de la peptidyltransférase empêchant ainsi la formation de la liaison peptidique (Contreras 1974). C'est la chaîne "dichloroacétamide propanediol", commune au CAP et au TAP qui serait le support de cette activité antibactérienne (Manyan et al. 1975).

L'érythromycine, également active sur la peptidyltransférase, mais qui se fixe sur un site ribosomal différent de celui du CAP, est cependant capable de bloquer la liaison de ce dernier sur le ribosome. De même, le TAP inhibe de façon compétitive cette liaison (Contreras 1974).

Au niveau des cellules des mammifères il semble à présent certain que le CAP ne se fixe pas sur le ribosome et que la synthèse protéique ribosomale soit résistante à l'action du CAP (Roodyn et al. 1968, Kroon 1965, Lamb et al. 1968). Mais, à des concentrations thérapeutiques, le CAP et le TAP inhibent la synthèse protéique mitochondriale (Kroon et Jansen 1968, Kroon et De Vries 1969, Firkin et Linnane 1969, Freeman 1970, Uehlin et al. 1973, Weiss H. et al. 1973, Oerter et al 1974, Oerter et Bass 1975, Jäger et Bass 1975).

Freeman et Haldar montrent que le CAP et le TAP inhibent l'oxydation du NADH dans les mitochondries du coeur de boeuf ; cet effet serait responsable de l'arrêt de la synthèse mitochondriale.

Le dysfonctionnement médullaire réversible pourrait être attribué à l'inhibition de cette synthèse mitochondriale par le CAP ou le TAP, bien que le mécanisme n'en soit pas encore très clair (Firkin et Linnane 1968, Kroon et Jansen 1968, Yunis et al. 1970, Smith et al. 1970, Firkin 1972, Manyan et al . 1973, Yunis et al. 1974, Nijhof et Kroon 1974).

b) Action sur les acides ribo- et désoxyribonucléiques

(ARN et ADN)

Quelques publications ont relaté le rôle du CAP sur l'ADN, l'ARN messager ou l'ARN de transfert au niveau des bactéries ou bactériophages. Les travaux effectués chez les eucaryotes sont plus rares. Trois équipes se sont particulièrement intéressées au rôle du CAP sur l'ADN.

Oerter et Bass (1975) ont montré que le CAP, en perfusion continue chez la rate, abolit la nette augmentation de cytochrome oxydase et de l'ADN observée chez l'embryon au douzième jour de gestation.

Yunis, qui travaille sur la différence d'action du CAP et du TAP au niveau de la moelle osseuse, a suggéré l'existence d'un mécanisme d'action particulier au CAP. Il a montré qu'il inhibe, à haute concentration, la synthèse de l'ADN des cellules de foie de rat, de moelle osseuse de lapin ou de chien, des cellules lymphoblastoïdes humaines en culture (Yunis et al. 1973 et 1974, Manyan et al. 1975) alors que le TAP est inactif. C'est la chaîne "dichloroacétamide propanediol" qui rend la molécule capable d'inhiber la synthèse protéique chez E. Coli et la synthèse mitochondriale. En ce qui concerne l'action sur l'ADN, certaines substitutions,

en "para" ou au niveau de la chaîne "dichloroacétamide propanediol" sont actives et d'autres pas, sans que l'on puisse attribuer un rôle prépondérant à l'une ou à l'autre (Manyan et al. 1975).

En 1974 Becker et al. ont travaillé sur des cultures de moelle osseuse humaine. Ils ont montré que le CAP et surtout le TAP à des concentrations comparables à celles atteintes dans le sérum après administration de doses thérapeutiques de ces antibiotiques (10 à 100 µg/ml), provoquaient l'inhibition de la synthèse de l'haeme et de la globine, mais stimulaient la synthèse de l'ADN. Par contre, à de fortes concentrations, cette dernière était inhibée et à un degré beaucoup plus intense pour le CAP que pour le TAP.

III - Chloramphénicol et système nerveux

1 - Aspects cliniques

. Les troubles les plus fréquents provoqués par le CAP sont dus à l'atteinte des fibres optiques et périphériques. De très nombreux cas de névrite optique et périphérique ont été signalés depuis la première publication de Gewin et Frion en 1951.

La dégénérescence de ces fibres nerveuses apparaît tardivement, pour des doses totales de CAP variant entre 40 et 480 grammes. Elle a pour conséquence l'apparition de paresthésies des membres et une diminution plus ou moins marquée de l'acuité visuelle. Au fond d'oeil, il peut exister un oedème papillaire avec de petites hémorragies (Tamura 1973).

. En 1950, puis en 1961, quelques cas de confusion mentale sont signalés chez des patients porteurs d'infections à Salmonella ou atteints de pneumonie et traités par le CAP. L'arrêt de l'administration entraîne le retour à un état mental normal (Perreau et Maurice 1950, Phadke et al. 1961).

. En 1970 trois cas d'encéphalopathies attribuées au CAP sont publiés par Lévine et al.. Les malades présentent dès le 2ème jour de la

prise orale de ce médicament (4 à 8 g/jour) des symptômes tels que nausées et vomissements, puis désorientation, confusion, perte de la mémoire récente, léthargie et même hallucinations. Un EEG pratiqué chez l'un des malades révèle une activité corticale ralentie et de grande amplitude.

Ces troubles amènent la cessation du traitement ; les 24 à 48 heures suivantes voient alors chaque malade revenir à un état psychique normal. La réinstitution du traitement chez l'un des malades provoque la réapparition des troubles. Il faut noter que l'un des patients a reçu d'abord le CAP par voie intraveineuse à la dose de 4 g pendant 4 jours sans présenter aucune manifestation pathologique, alors que le passage ultérieur à la voie orale (au même dosage) a entraîné, après 30 heures, l'apparition des signes psychiques. Lévine remarque que ces trois patients développent ce comportement mental pathologique dans une période où leur synthèse protéique est importante (2 présentent un myélome, le troisième relève d'une intervention chirurgicale sur le colon).

. Un intéressant travail est publié la même année par Stéfanis et Issidorides. Ils montrent que le CAP administré par voie orale à la dose de 1,5 à 2 g/jour pendant 3 à 6 semaines peut diminuer ou faire disparaître complètement un ou tous les symptômes de la maladie de Parkinson : dyskinésie, rigidité et tremblement. Cette amélioration, qui intervient 4 à 17 jours après le début du traitement, peut persister une à quatre semaines après son arrêt. Le tremblement, dernier signe à disparaître, réapparaît le premier.

Cette thérapie fut entreprise après que fût émise l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la synthèse protéique dans la maladie de Parkinson. Un agent inconnu interférerait avec le fonctionnement normal du génome de la glie et provoquerait la formation d'un nouvel ARN responsable de la prolifération gliale. Le couplage neurone-glie serait alors perturbé, entraînant, à l'intérieur des neurones, un trouble de la synthèse des protéines et particulièrement des enzymes nécessaires à la formation des neurotransmetteurs. Le CAP serait capable d'inhiber cette synthèse protéique pathologique résultant de l'ARN glial aberrant.

2 - Effets du CAP chez l'animal

. Plusieurs auteurs ont constaté que le CAP prolongeait la durée de l'anesthésie induite par l'hexobarbital (Alvin et Dixit 1970-1974, Oswald

1969), le pentobarbital (Adams et Dixit 1970, Teske et Carter 1971, Della-Bella et al. 1968, Carlos Garcia 1976) ou le tilazol (Bree 1976).

Dans le cas du pentobarbital le CAP agirait en inhibant les enzymes hépatiques nécessaires à son inactivation donc à un niveau périphérique extracérébral. Mais Jones et al. ont montré que le pentobarbital inhibe l'incorporation in vitro de la leucine marquée. Le CAP agirait-il directement au niveau de la synthèse protéique cérébrale pour renforcer l'action de l'anesthésique ?

. En 1974, Al-Hachim et Al-Baker ont effectué une étude sur la souris prégnante, qui met en évidence le rôle du CAP injecté à la mère sur les performances des souriceaux. Ils présentent une réduction de la capacité d'apprentissage, une augmentation du seuil d'excitation par électrochoc et une augmentation de l'émotivité au test de "l'openfield".

. En 1975, nous avons publié un travail exposant une partie des résultats exprimés dans cette thèse (Petitjean et al.). Kitahama et Valatx, la même année, ont montré que le CAP administré par voie orale ou intramusculaire est capable d'inhiber totalement le sommeil paradoxal de la souris dès son administration, pendant une durée proportionnelle à la dose et variant de 120 à 260 minutes.

3 - Etudes histologiques

Les seules études publiées sont relatives à l'action du CAP sur le système nerveux périphérique.

. Tamura (1973) met en évidence, par une biopsie nerveuse périphérique faite 70 jours après le début des troubles, chez une femme atteinte de névrite optique et périphérique secondaire au CAP, une dégénérescence des fibres myélinisées de grand calibre. Le microscope électronique permet de déceler une destruction de la myéline.

. Ermakovich en 1969 montre que le CAP et la puromycine inhibent le processus de réparation des cellules nerveuses parasympathiques du coeur de grenouille par un mécanisme d'inhibition de la synthèse protéique.

4 - Mécanismes d'action au niveau de la cellule nerveuse

Le mécanisme d'action au niveau de la cellule cérébrale n'est pas très bien connu.

En 1964 Flexner et al. mettent en évidence le blocage de la synthèse protéique cérébrale par le CAP chez la souris, au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. L'effet est maximum dans les premières heures suivant l'injection intracérébrale.

Cunningham et Bridgers en 1970, montrent que le CAP est capable d'inhiber in vitro la synthèse protéique dans les mitochondries du tissu cérébral, à condition que celles-ci soient incubées dans un milieu riche en ions potassium.

En 1971 Hillman rend compte de la diminution provoquée par le CAP au niveau du cerveau d'enzymes tels que glutamate, hydroxybutyrate déshydrogénase, etc... et cytochromes aa3, b et c1.

En 1973, Braines et al., par application directe de CAP sur le ganglion cervical supérieur (in vivo et in vitro), entraîne une diminution de 90 % de la synthèse protéique, concomitante à une baisse du nombre de vésicules cholinergiques visibles au microscope électronique ; ils concluent à une réduction de l'énergie mitochondriale.

Dans une autre voie, Cotzias en 1973 envisage l'action possible du CAP sur la L-DOPA et les récepteurs dopaminergiques. Chez la souris, à la dose de 500 mg/kg, il bloquerait la réaction à l'apomorphine (substance qui stimule le récepteur dopaminergique) et diminuerait l'action de la L-DOPA sur le comportement.

En conclusion, les modes d'action de ces antibiotiques peuvent être résumés de la façon suivante.

. Le CAP et le TAP agissent au niveau de la fraction 50 S du ribosome bactérien par inhibition de l'activité de la peptidyl transférase. Dans la cellule eucaryote, inactifs sur le ribosome cytoplasmique, ils inhibent la synthèse protéique du ribosome mitochondrial.

De plus le CAP, à la différence du TAP, serait capable de diminuer la synthèse d'ADN.

. L'oxytétracycline agit au niveau de la sous-unité 30 S du ribosome bactérien par inhibition de la fixation des ARN de transfert sur un site déterminé du ribosome. Dans la cellule eucaryote elle bloque, comme le TAP et le CAP, la synthèse protéique mitochondriale.

. L'érythromycine et l'oléandomycine provoquent l'inhibition de la peptidyltransférase par fixation sur un site de la fraction 50 S du ribosome bactérien, différent mais voisin de celui du CAP. Dans la cellule eucaryote elle n'agit pas, in vivo, sur la synthèse protéique mitochondriale.

A la lumière de ces travaux, nous avons réalisé les expériences suivantes :

- . administration par voie orale et parentérale de chloramphénicol à différents dosages (80, 165, 250 et 330 mg/Kg), puis par voie intracérébrale.
- . administration orale de thiamphénicol aux mêmes doses, afin de comparer ses effets à ceux du chloramphénicol.
- . administration d'oxytétracycline, d'érythromycine et d'oléandomycine à la dose moyenne de 165 mg/Kg, antibiotiques également inhibiteurs de la synthèse protéique, mais dont le lieu et le mode d'action sont différents de ceux du thiamphénicol et du chloramphénicol.

D'autre part, les travaux de Contreras (1974) sur E. Coli ont montré que le thiamphénicol inhibe de façon compétitive la liaison du chloramphénicol sur son site ribosomal et que l'érythromycine bloque cette liaison. Aussi, bien que ces expériences aient été poursuivies sur une bactérie, alors que notre étude porte sur le système nerveux d'un mammifère, nous avons fait l'expérimentation suivante :

- . association du thiamphénicol et du chloramphénicol à la dose moyenne de 165 mg/Kg per os.
- . association de l'érythromycine et du chloramphénicol aux mêmes doses.

CHAPITRE III

MATERIEL ET METHODES

I - Implantation et enregistrement

Les animaux sont porteurs d'électrodes chroniquement implantées selon une technique utilisée depuis de longues années au laboratoire.

- . électrodes corticales permettant d'enregistrer l'activité des cortex fronto-pariétal et occipital.
- . électrodes sous-corticales au niveau des noyaux genouillés latéraux permettant d'enregistrer les pointes ponto-géniculo-occipitales (PGO). Ces électrodes sont descendues sous contrôle EEG à l'endroit où sont recueillis des potentiels évoqués visuels de grande amplitude.
- . électrodes péri-orbitaires implantées dans les sinus frontaux pour la détection des mouvements des yeux (EOG).
- . électrodes musculaires entre les 2 chefs musculaires de la nuque afin d'enregistrer l'intensité du tonus musculaire (EMG).

Les animaux destinés à recevoir une injection intracérébrale dans le Locus Coeruleus sont équipés de 2 canules métalliques (diamètre externe de 0,8 mm, longueur de 30 mm) avec mandrin adapté. Elles sont descendues stéréotaxiquement sous un angle de 60° par rapport au plan horizontal, de chaque côté de la ligne médiane. L'extrémité inférieure du tube métallique est située très exactement 4 mm au dessus du point choisi pour l'injection de façon à ne pas léser le tissu cérébral. Elles vont servir de guide. L'injection proprement dite est faite au moyen d'une aiguille (diamètre externe 0,5 mm, longueur 34 mm) adaptée sur une seringue Hamilton de 10 μ l (1 graduation par 0,1 μ l) et descendue à travers la canule.

Les coordonnées du site d'injection sont les suivantes :

- P 3,5 (c'est à dire 3,5 mm en arrière du plan de référence APo),
- L 2,5 (c'est à dire 2,5 mm de part et d'autre de la ligne médiane),
- HC-4 (c'est à dire 4 mm ventralement au plan horizontal Horsley-Clarke de référence).

Après l'implantation, les animaux sont remis à la chatterie pendant une semaine, placés ensuite dans une cage en plexiglas où ils reçoivent soins

et nourriture ad libitum, le matin à 9 heures et le soir à 17 heures. Grâce à un câble souple et isolé qui relie la tête de chaque animal à l'appareil enregistreur, l'activité électrique de toutes les régions considérées est enregistrée de façon continue pendant 3 à 8 jours. Cet enregistrement de l'EOG, de l'EMG, de l'activité corticale et sous-corticale permet de définir les divers stades de sommeil et de vigilance et constitue l'enregistrement de contrôle.

II - Administration des antibiotiques

Une quarantaine d'expériences sont pratiquées chez 9 chats adultes, mâles ou femelles d'un poids de 3 kg.

Le traitement par l'antibiotique choisi est réalisé le matin entre 9 h et 10 h, sur l'animal à jeûn depuis la veille, (quelques expériences sont faites entre 17 h et 18 h). S'il s'agit d'une administration par voie orale elle est faite sous forme de comprimés.

Dans tous les cas l'alimentation est réintroduite 30 à 60 minutes après la fin du traitement.

1 - Chloramphénicol (CAP) et thiamphénicol (TAP)

a - Administration par voie orale

Les produits utilisés sont pour le CAP, la Tifomycine du laboratoire Roussel et pour le TAP, le Thiophénicol du laboratoire Clin. Comar Byla. Les doses délivrées sont de 80 mg/kg (1 cp à 250 mg pour un chat de 3 kg), 165 mg/kg (2 cps), 250 mg/kg (3 cps) et 330 mg/kg (4 cps). L'administration de CAP (165 mg/kg) est faite une seule fois à 17 h.

b - Administration par voie parentérale du CAP

Le CAP est soluble dans l'eau à la faible concentration de 2,5 mg/ml mais l'est dans le propylène-glycol à la dose de 158 mg/ml. En revanche l'hémisuccinate de chloramphénicol (Solnicol) est hydrosoluble. Aussi plusieurs méthodes ont-elles été utilisées.

- . injection intrapéritonéale (I.P.) ou intraveineuse, de 165 mg/Kg de CAP dissous dans le propylène-glycol (500 mg dans 3,5 ml),
- . injection I.P. de Solnicol (500 ou 600 mg dans 1,5 ml),
- . injection I.P. contrôle de 3,5 ml de propylène-glycol.

c - Injection intracérébrale de CAP dans le Locus Coeruleus

L'animal éveillé est maintenu d'une main ferme ; le mandrin obstruant la canule est enlevé. L'aiguille est descendue lentement à travers le guide jusqu'à ce que son extrémité proximale coïncide exactement avec l'extrémité supérieure de la canule. L'extrémité distale de l'aiguille est alors en place dans le Locus Coeruleus. Un volume de liquide de 0,5 µl est injecté en moins d'une minute. L'aiguille est ensuite retirée et le mandrin replacé dans la canule.

Les concentrations en CAP sont les suivantes : - 0,25 mg/ml
- 2,5 mg/ml.

2 - Autres antibiotiques

- a - Oxytétracycline (Terramycine du laboratoire Pfizer). Cet antibiotique est administré, par voie orale, à la dose de 165 mg/kg (comprimés dosés à 250 mg).
- b - Erythromycine (Erythromycine du laboratoire Roussel). Ce produit est administré par voie orale à la dose de 165 mg/kg (comprimés dosés à 200 mg).
- c - Oléandomycine (T.A.O. du laboratoire Pfizer). Ce produit est administré oralement à la dose de 165 mg/kg et 250 mg/kg.

3 - Association d'antibiotiques

- a - Thiamphénicol (TAP) + chloramphénicol (CAP)

L'administration du TAP (165 mg/kg) est faite par voie orale 30 ou 90 minutes avant celle du CAP à la même dose. L'effet sur le sommeil est pris

en considération dès la fin de l'administration du CAP.

b - Erythromycine + chloramphénicol (CAP)

Les deux antibiotiques sont administrés par voie orale à la dose de 165 mg/kg. L'animal reçoit d'abord l'érythromycine, puis le CAP 60 à 90 minutes plus tard.

Tous les animaux sont enregistrés de façon continue après l'administration de ces différents produits jusqu'à récupération d'un nycthémère semblable au contrôle (durée variable de 1 à 4 jours suivant les substances et les doses).

III - Traitement des résultats

Chaque tracé EEG de 24 heures, recueilli avant ou après traitement est dépouillé à la main et permet de constituer un hypnogramme ; il relate minute par minute l'évolution des états de vigilance : éveil, Stade I (SI) et Stade II (SII) du Sommeil Lent (SL), Sommeil Paradoxal (SP).

A partir de cet hypnogramme sont calculés :

- . le pourcentage de chaque état de sommeil par rapport à la durée totale de l'enregistrement avant contrôle et après traitement.

$$\% = \frac{\text{nombre de minutes de sommeil}}{\text{durée d'enregistrement}}$$

Le calcul est fait par tranches de 12 h (de 9 h à 21 h) ou par 24 heures (de 9 h à 9 h le lendemain matin).

- . le pourcentage de la quantité d'un état de sommeil après traitement, rapporté à la quantité de ce même état en contrôle.

$$\% = \frac{\text{nombre de minutes de SP, SI ou SII, etc.. après traitement}}{\text{nombre de minutes du même stade en contrôle}}$$

- . la durée en minutes de la disparition du sommeil paradoxal après traitement.

Sont réalisées :

- les courbes cumulées de SP, SII et SI établies sur 24 heures mettant en évidence l'évolution de ces stades lors d'un enregistrement de contrôle ou après traitement.

CHAPITRE IV

R E S U L T A T S

I - Contrôle

Les enregistrements de contrôle portant sur 28 journées de contrôle (8 chats) donnent les résultats suivants (calculés en % par rapport à la durée d'enregistrement $\pm$ l'erreur standard sur la moyenne) :

Sommeil Paradoxal (SP)	=	12,0 $\pm$ 0,6
Stade II (SII)	=	17,6 $\pm$ 1,5
Stade I (SI)	=	28,8 $\pm$ 1,6
Sommeil Lent (SL)	=	46,4 $\pm$ 1,3
Eveil (E)	=	41,5 $\pm$ 1,5

Le sommeil n'est pas également réparti au cours du nycthémère (Figure 3). Il est artificiellement rythmé par les repas et les soins ; le minimum de sommeil est observé entre 9 heures et 11 heures puis entre 17 heures et 19 heures, et le maximum de 11 heures à 15 heures et de 21 heures à 3 heures du matin.

Ce rythme est très marqué pour le SII et le SP, alors que le Stade I varie peu, si ce n'est entre 9 heures et 11 heures. Il faut remarquer que le SII et le SP évoluent de façon très parallèle au cours de la nuit (de 19 heures à 9 heures le lendemain) alors qu'ils sont en opposition dans la journée entre 11 heures et 17 heures.

II - Action du chloramphénicol (CAP)

Quelle que soit la voie d'administration, le CAP n'entraîne pas de trouble du comportement pour des doses n'excédant pas 250 mg/kg. La température rectale n'est pas modifiée.

A - Administration par voie orale

1 - A la dose de 80 mg/kg, cette substance n'a pratiquement aucune action sur les états de vigilance.

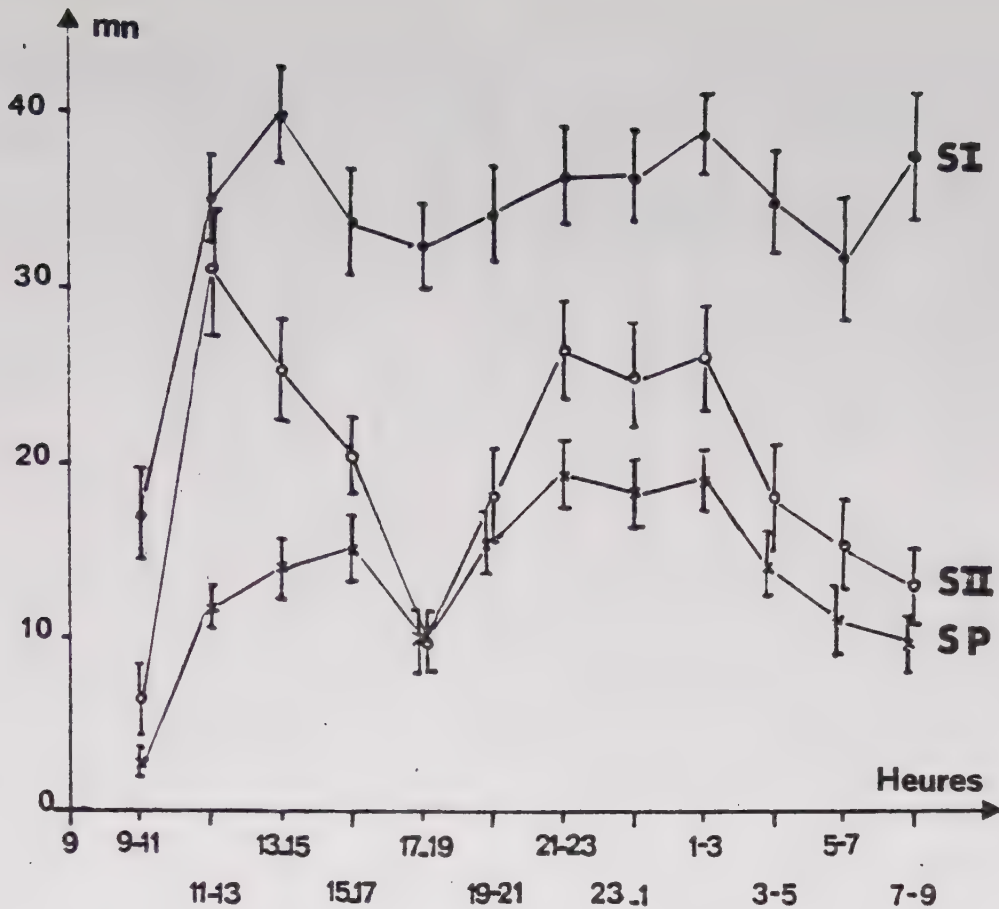


Figure 3 : Evolution du sommeil paradoxal (SP), du stade II (SII) et du stade I (SI) au cours de 24 heures chez le chat.

Les courbes ont été établies à partir de 28 jours de contrôle (8 animaux). Chaque point représente la durée moyenne du stade considéré en minutes $\pm$ l'erreur-standard sur la moyenne, pendant une période de 2 heures.

A 9 heures et 17 heures: soins et alimentation.

- En abscisses: périodes de 2 heures, de 9 heures le matin à 9 heures le lendemain.
- En ordonnées: durée en minutes (mn).

Traitement	Nom du chat	Durée d'inhibition SP en mn	Rebond en SP	Sommeil en pourcentage du contrôle								
				SP			SII			SI		
				0-12	12-24	24-36	0-12	12-24	24-36	0-12	12-24	24-36
CAP per os à 9 h	L47	848	0	0	74	74	9	84	81	28	91	99
	U49	724	0	0	81	—	122	144	—	83	92	—
	Q50	656	+	36	72	227	47	94	141	73	100	80
	B51	456	0	15	11	97	140	7	58	71	44	100
	P58	722	+	0	56	192	234	32	85	116	95	64
	B59	833	0	0	114	78	14	94	72	19	67	77
	B59	667	+	6	165	—	45	113	—	109	97	—
		700 $\pm$ 50										
CAP per os à 17 h	U 49	927	0	0	54	116	23	141	106	90	112	103
Hémisuccinate de CAP IP à 9 h	L47	659	0	8	88	79	21	94	112	48	177	67
	B59	647	0	36	124	100	46	51	58	77	93	84
CAP <u>IP</u> à 9 h dans propylène	B59	553	0	41	79	95	98	49	65	90	80	92
	B59	517	+	42	105	170	105	54	58	99	108	102
CAP <u>IV</u> à 9 h dans propylène	B59	924	0	7	82	93	97	76	50	118	67	121
Propylène glycol IP à 9 h	B59	114	—	200	115	162	108	78	88	110	107	113
	B59	159	—	170	82	188	116	99	130	212	89	87

Tableau 1 : Action du chloramphénicol (CAP) sur le sommeil à la dose de 165 mg/Kg.

L'antibiotique est administré par voie orale (per os), intrapéritonéale (IP) ou intraveineuse (IV), en solution dans le propylène glycol ou sous forme d'hémisuccinate .

Les quantités de sommeil paradoxal (SP), de stade II (SII) et de stade I (SI) après traitement sont exprimées en pourcentage par rapport au contrôle, de 0 à 12 heures, 12 à 24 heures et 24 à 36 heures après l'administration.

La durée d'inhibition du SP est le temps en minutes (mn) qui s'écoule entre le moment de l'administration et l'apparition de la première phase de SP (la moyenne pour tous les animaux est exprimée $\pm$ l'erreur-standard sur la moyenne).

2 - A la dose de 165 mg/Kg

(6 animaux, 8 expériences ; Tableau 1, Figures 4, 5 et 6).

a - Action sur le sommeil paradoxal (SP)

Le CAP provoque la disparition totale du SP pendant un peu plus de 11 heures (700 ± 50 minutes). Le délai d'action est rapide. Une phase de SP peut survenir dans l'heure qui suit l'ingestion (10 % des cas) mais, le plus souvent, le SP est supprimé dès la fin de l'administration de l'antibiotique.

La quantité de SP au cours des 12 heures suivant l'ingestion atteint seulement 7 % du contrôle (moyenne de 7 expériences) (Tableau 1).

Le retour du SP se fait avec (3 cas) ou sans rebond (4 cas). (Figures 6 et 5). Celui-ci peut être immédiat, c'est à dire intervenir dès la fin de la suppression de SP (1 cas) ou retardé (2 cas) ; dans cette seconde alternative, le SP réapparaît progressivement au cours des 12 heures qui suivent l'inhibition totale mais en quantité inférieure au niveau de contrôle. Et ce n'est qu'entre la 24ème et la 36ème heure suivant l'ingestion que survient une augmentation importante puisque le temps que l'animal passe en sommeil paradoxal est doublé (Tableau 1). Le rebond s'effectue aux dépens du nombre de phases (2 cas) et de la durée (2 cas).

L'administration d'une même dose de CAP à 17 heures (1 expérience) et non à 9 h a été suivie d'une suppression immédiate et totale de SP pendant 15 h 30. La récupération a été progressive et sans rebond (Tableau 1).

b - Le sommeil lent (stades I et II)

Durant la phase suppressive du SP, qui suit immédiatement l'ingestion, le sommeil lent subit un sort variable selon les animaux et même selon deux expériences successives faites sur le même animal. En effet, le taux de SII est soit diminué (5 cas sur 8 ; Figure 5) soit augmenté dans une proportion plus ou moins importante (3 cas sur 8 ; Figure 6). Le SI est en général plus stable : une chute nette de son taux est observée dans deux cas sur 8 seulement (Figure 5). Il faut noter que SI et SII ne varient pas obligatoirement dans le même sens.

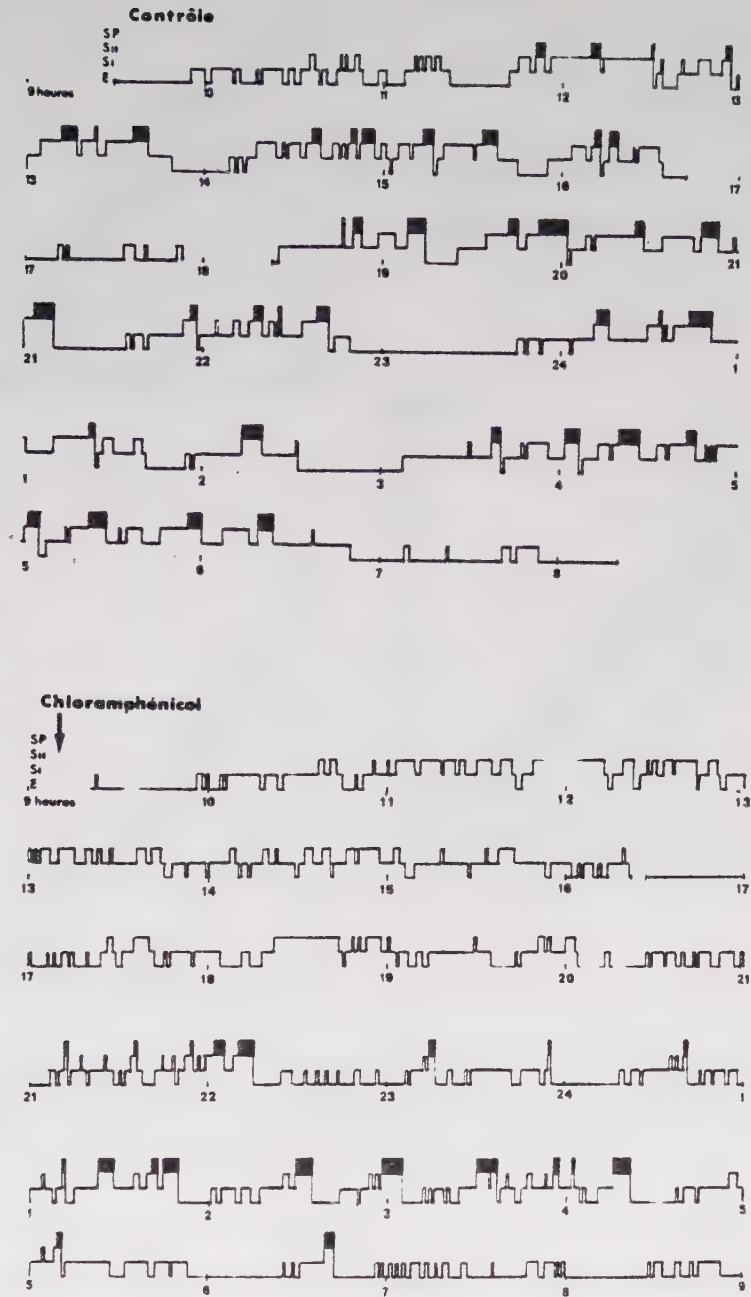


Figure 4 : Suppression du sommeil paradoxal par le chloramphénicol (165 mg/Kg)

En haut: hypnogramme de contrôle

En bas: après administration de chloramphénicol.

- en abscisses: temps en heures.

- en ordonnées: éveil (E), stade I (SI), stade II (SII) et sommeil paradoxal (SP) en noir.

Noter la suppression totale du SP pendant 12 heures, après ingestion de chloramphénicol.

L47

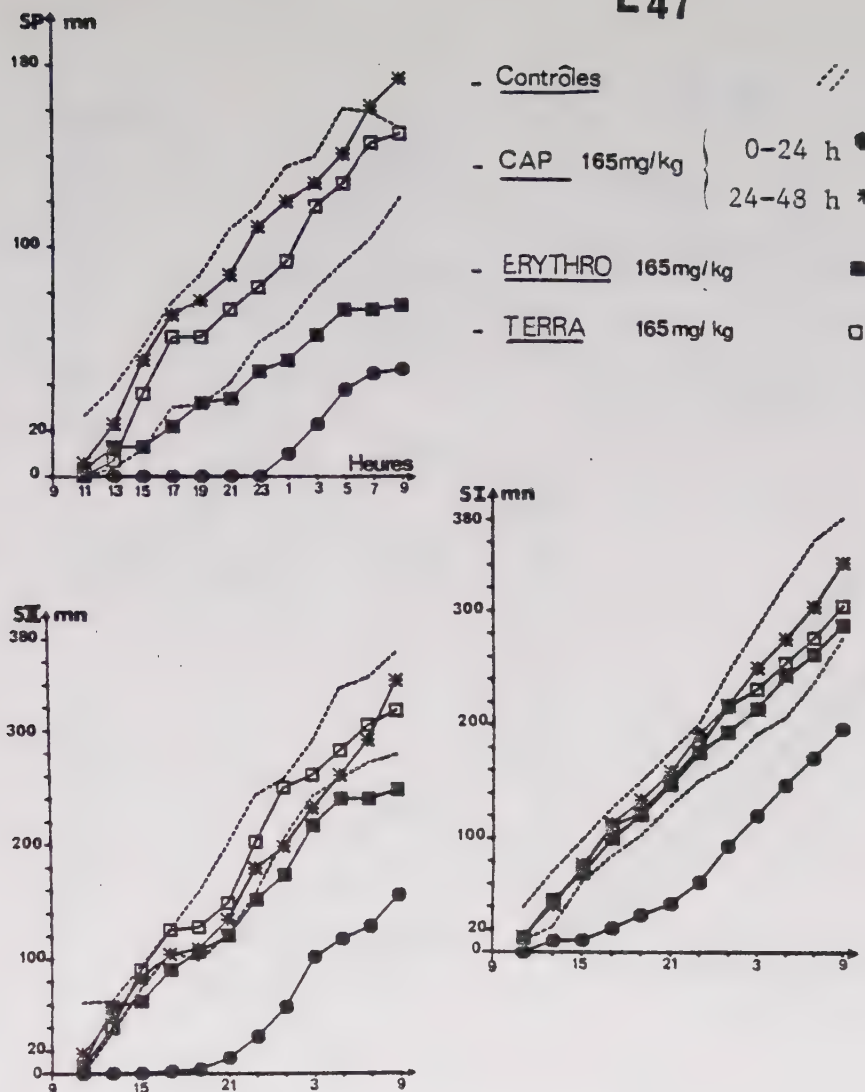


Figure 5 : Effets comparés du chloramphénicol, de l'érythromycine et de l'oxytétracycline à la dose de 165 mg/Kg. Chat L47

Courbes cumulées exprimant l'évolution du sommeil paradoxal (SP), du stade II (SII) et du stade I (SI) au cours de 24 heures. L'administration de chaque antibiotique est faite entre 9 heures et 10 heures.

- CAP = chloramphénicol; ERYTHRO = érythromycine; TERRA = oxytétracycline.
- en abscisses: périodes de 2 heures; en ordonnées: durée en minutes (mn).
- La courbe en pointillés supérieure représente la moyenne des enregistrements de contrôle + 2 écart-type; la courbe inférieure représente la moyenne - 2 écart-type.
- Dans le cas du CAP, l'évolution est étudiée durant les 24 heures suivant l'administration, puis entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heure.

Le CAP provoque la suppression du SP pendant 14 heures, sans rebond ultérieur. Stades I et II sont diminués. L'érythromycine entraîne une diminution harmonieuse du SP. L'oxytétracycline est sans effet.

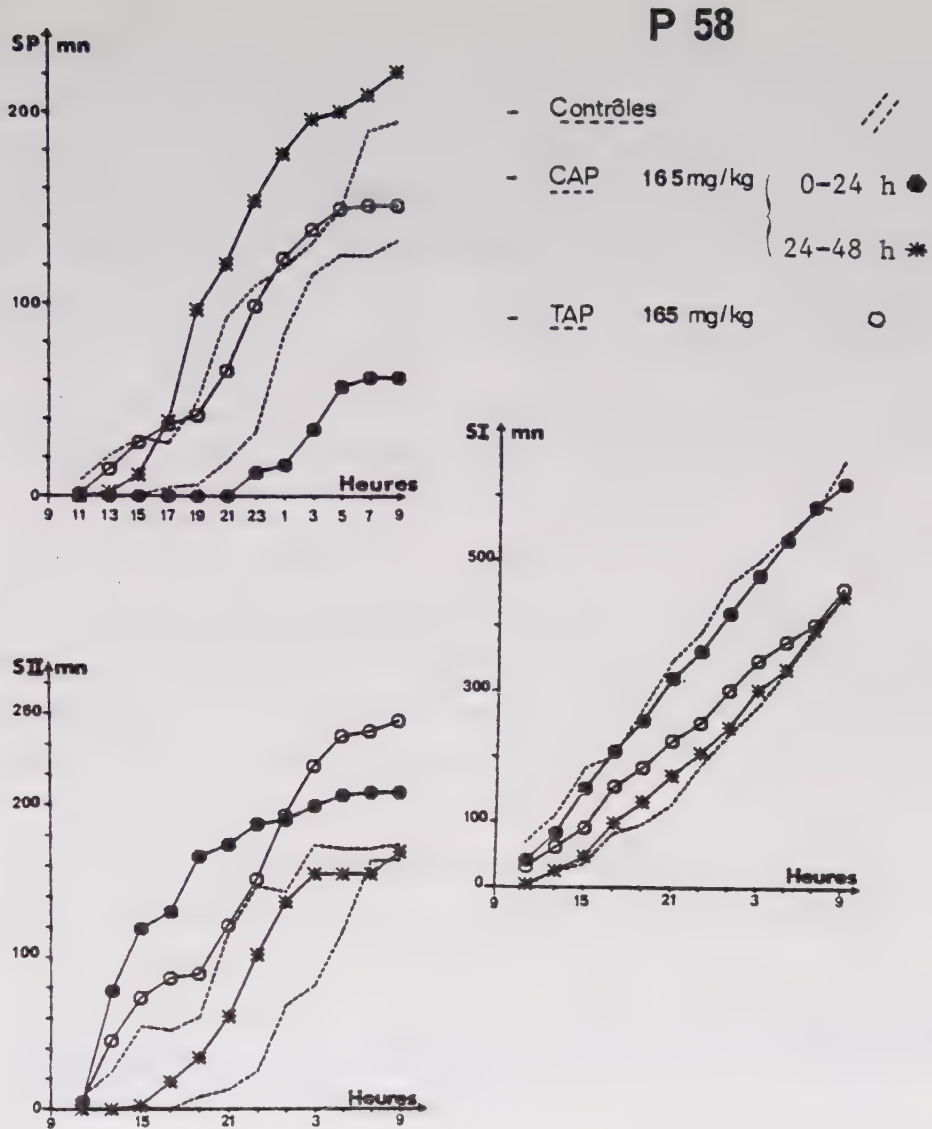


Figure 6 : Effets comparés du chloramphénicol (CAP) et du thiamphénicol (TAP)
à la dose de 165 mg/Kg. Chat P58

- Même légende que pour la figure 5 page 36.

Le CAP supprime le sommeil paradoxal (SP) pendant 12 heures, avec un rebond entre la 32^{ème} et la 48^{ème} heure, alors que le TAP est sans effet. Le stade II (SII) est augmenté après CAP et après TAP (cas unique). Le stade I (SI) n'est pas modifié.

Au cours de la phase de récupération du SP, les taux de SI et SII se normalisent. Une exception cependant : dans les deux cas où le SII est très augmenté lors de la phase suppressive du SP, il est en revanche en très faible proportion tout au long de cette seconde phase et ne retrouve son taux normal que plus tardivement.

c - L'éveil

Il est le plus souvent à un taux élevé, en fonction de la suppression et de la baisse des stades I et II (Tableau 4).

d - Les pointes PGO

Pendant la période de suppression du SP, les pointes PGO peuvent subsister pendant le sommeil lent. Le sommeil phasique à ondes lentes (SPOL) qui précède directement le SP chez le chat normal réapparaît seulement quelques heures avant le retour du SP.

En résumé, l'administration de chloramphénicol par voie orale, à la dose de 165 mg/Kg (soit 500 mg pour 1 chat de 3 Kg), provoque une suppression totale du SP pendant plus de 11 heures, suivie ou non par un rebond. Pendant cette période les taux de stades I et II peuvent être, indépendamment l'un de l'autre, diminués, augmentés ou n'être pas modifiés ; leur récupération est progressive.

3 - A la dose de 250 mg/Kg

(2 animaux, 4 expériences ; Tableau 2, Figure 7).

a - Le sommeil paradoxal (SP)

Il est supprimé pendant plus de 20 heures (durée moyenne d'inhibition = 1322 ± 70 minutes après ingestion à 9 h le matin, soit 22 heures). Le retour du SP se fait avec (1 cas) ou sans rebond (2 cas). Administré à 17 h, le CAP provoque une suppression totale du SP pendant 1065 minutes soit 17 h et 45 minutes (1 expérience).

Traitement	Nom du chat	Durée inhibition SP en mn	Rebond en SP	Sommeil en pourcentage du contrôle								
				SP			SII			SI		
				0-24	24-48	48-72	0-24	24-48	48-72	0-24	24-48	48-72
CAP 250 mg/Kg per os à 9 h	Q50	1455	0	20	59	—	49	93	—	105	96	—
	Q50	1215	+	0	188	—	5	75	—	66	120	—
	B51	1298	0	6	105	—	49	31	—	72	99	—
		1322 $\pm$ 70										
à 17 h	Q50	1065	0	0	118	—	5	86	—	54	100	—
CAP 330 mg/Kg per os à 9 h	Q50	1622	+	0	18	235	0	32	58	14	83	120
	P51	1680	0	0	46	—	8	53	—	39	85	—
	Q51	1597	0	0	105	—	44	85	—	31	85	—
		1633 $\pm$ 25										

Tableau 2 : Action sur le sommeil du chloramphénicol (CAP) aux doses de 250 et 330 mg/Kg.

Les quantités de sommeil paradoxal (SP), stade II (SII) et stade I (SI) après traitement sont exprimées en pourcentage par rapport au contrôle de 0 à 24 heures, 24 à 48 heures et 48 à 72 heures après l'administration. La durée d'inhibition du SP est le temps en minutes (mn) qui s'écoule entre le moment de l'administration et la première phase de SP (la moyenne est exprimée $\pm$ l'erreur-standard sur la moyenne).

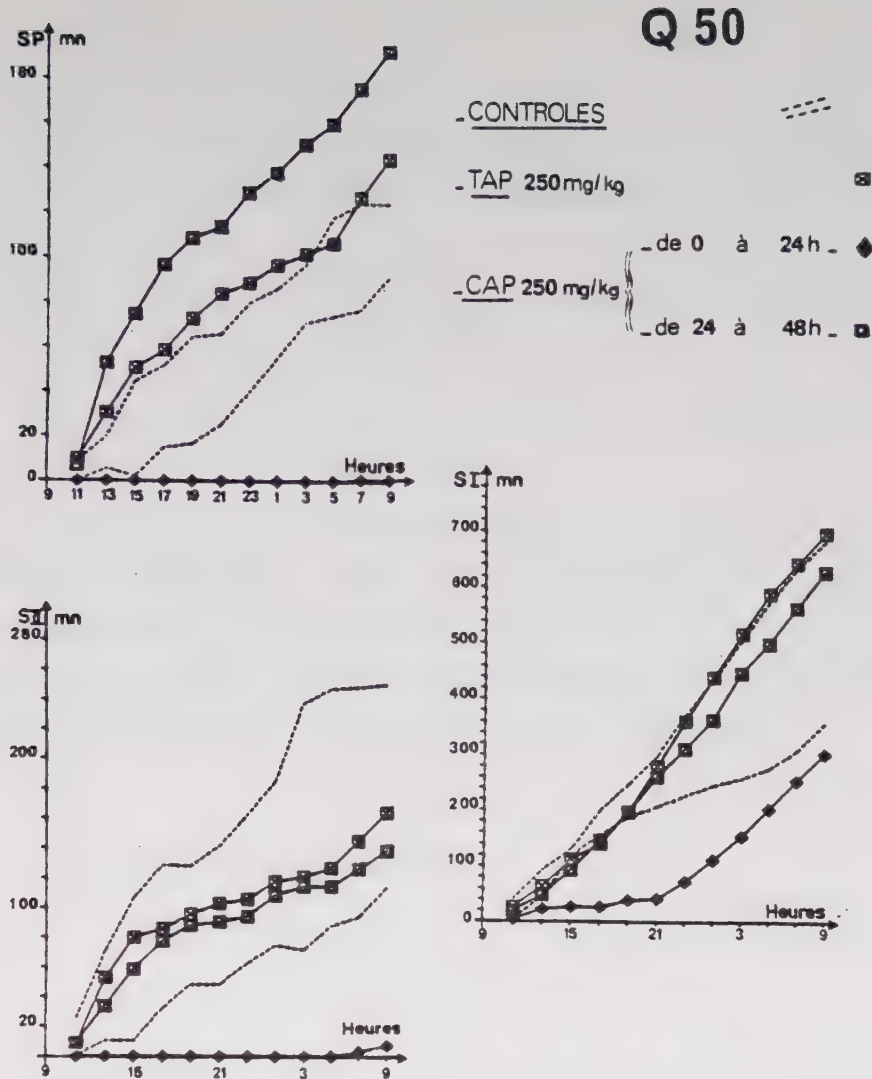


Figure 7 : Effets comparés du chloramphénicol (CAP) et du thiamphénicol (TAP)
à la dose de 250 mg/Kg. Chat Q50

- Même légende que pour la figure 5 page 36.

Le CAP supprime le sommeil paradoxal (SP) pendant 24 heures, avec un rebond entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heure. Le TAP a tendance, au contraire, à l'augmenter. Le stade II (SII) est supprimé par le CAP, alors que le TAP est sans effet. Le stade I (SI) est diminué dans le premier cas, non modifié dans le second.

b - Le sommeil lent
.....

Pendant la période de suppression du SP, le sommeil lent est diminué dans tous les cas et particulièrement aux dépens du stade II (Tableau 2).

Il y a en général récupération complète, d'un sommeil lent normal, entre la 24ème et la 48ème heure.

Les PGO peuvent persister.

Les résultats après administration à 17 h sont identiques.

En résumé, le CAP administré par voie orale à la dose de 250 mg/Kg (soit 750 mg pour 1 chat de 3 Kg) provoque une suppression totale du SP pendant 22 heures, suivie ou non par un rebond. Durant cette période le sommeil lent est diminué dans tous les cas et cette modification est particulièrement intense pour le stade II.

4 - A la dose de 330 mg/Kg

(3 chats, 3 expériences ; Tableau 2, Figure 8).

a - Le sommeil paradoxal
.....

La suppression du SP est totale pendant 1633 ± 25 minutes soit 27 h et 43 minutes. Entre la 24ème et la 48ème heure, il réapparaît progressivement mais reste encore à un niveau très bas dans 2 expériences sur 3 (Tableau 2). Un seul animal a été étudié entre la 48ème et la 72ème heure et a présenté un rebond de SP.

b - Le sommeil lent
.....

Pendant la période d'inhibition du SP, les taux de stades I et II sont très bas (respectivement 28 % et 17 % du contrôle). Entre la 24ème et la 48ème heure le stade I retrouve à peu près son niveau normal (85 % du contrôle), alors que le stade II n'est encore qu'à 56 % du contrôle. Les aspects qualitatifs de ce sommeil sont normaux. Et en particulier il peut exister des pointes PGO pendant le stade II.

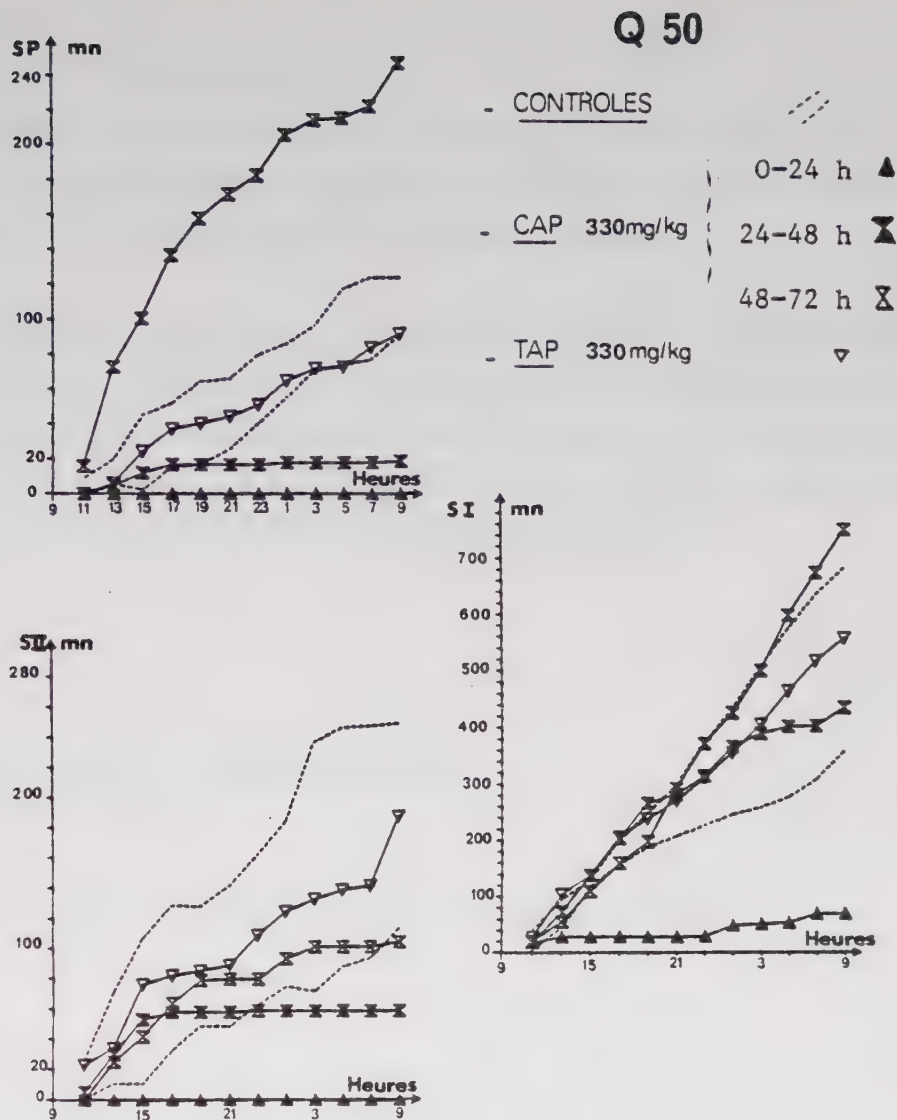


Figure 8 : Effets comparés du chloramphénicol (CAP) et du thiamphénicol (TAP)
à la dose de 330 mg/Kg. Chat Q50

- Même légende que pour la figure 5 page 36.

L'effet du CAP est étudié pendant 72 heures. A la suppression presque totale du sommeil paradoxal (SP) pendant 48 heures, succède un rebond entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. Les quantités de stade I et II (SI et SII) sont diminuées pendant 24 à 48 heures. Le TAP ne modifie aucun des états de sommeil.

c - Le comportement

L'éveil, presque permanent, pendant les premières heures suivant l'ingestion, est accompagné d'une mydriase intense qui peut persister pendant 10 heures. La température rectale reste inchangée.

En résumé une dose de 330 mg/Kg de CAP per os entraîne une insomnie intense d'une durée minimum de 24 heures, avec suppression totale du SP pendant presque 28 heures et une diminution importante des stades I et II durant la même période. La récupération du sommeil se fait progressivement. Le rebond n'a pas été étudié systématiquement.

B - Administration par voie parentérale

(Tableau 1, Figure 9)

1 - Injection intrapéritonéale de CAP (165 mg/Kg)

(2 expériences)

Ce traitement, qui ne modifie pas le comportement de l'animal, provoque une abolition totale du SP pendant à peu près 9 heures (moyenne de 535 minutes, soit 8 heures et 55 minutes). Cette durée est inférieure à celle obtenue après l'administration per os de la même quantité de CAP chez le même chat (B59) (moyenne de 750 minutes soit 12 h 20 minutes).

Pendant cette période, la quantité de sommeil lent (stades I et II) est identique au contrôle précédant l'injection (Figure 9), alors que l'administration per os chez le même animal avait fortement diminué le stade II (30 % du contrôle).

2 - Injection intraveineuse de CAP (165 mg/Kg)

(1 expérience)

Elle provoque une mydriase intense pendant deux heures. Dès l'injection, le SP est supprimé pendant 924 minutes, si l'on excepte une

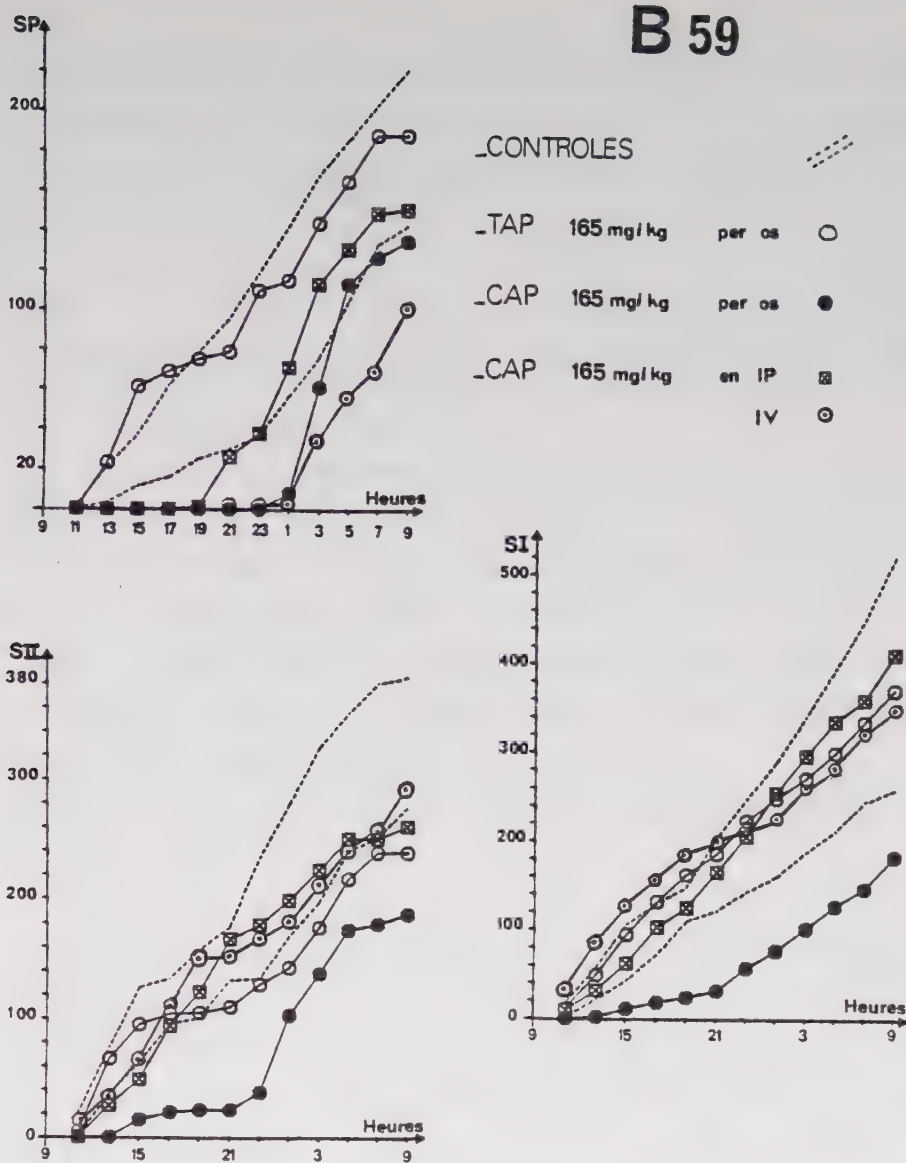


Figure 9 : Effets comparés du chloramphénicol (CAP) administré par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse à la dose de 165 mg/Kg. Chat B59

- Même légende que pour la figure 5 page 36.

IP= voie intrapéritonéale; IV= voie intraveineuse.

Le sommeil paradoxal (SP) est supprimé pendant une durée minimale de 10 heures quelle que soit la voie d'administration.

Stades I (SI) et II (SII) ne sont pas modifiés après injection parentérale, à la différence de la voie orale.

seule phase survenue à la 553ème minute. Il réapparaît sans rebond.

Le sommeil lent n'est pas modifié durant les douze premières heures, mais a tendance à diminuer au cours des douze heures suivantes (Tableau 1).

3 - Injection intrapéritonéale d'hémisuccinate de CAP (Solnicol)

(2 chats, 2 expériences)

Les résultats de ces deux expériences sont quelque peu divergents.

Dans le cas de l'animal B59, le Solnicol a provoqué une inhibition du SP d'une durée de 647 minutes, mais incomplète (deux phases de SP surviennent à la 291ème minute après l'injection).

Pour le second animal l'inhibition est totale pendant 659 minutes (Tableau 1). Entre la 12ème et la 24ème heure le SP est revenu à son niveau de contrôle. Il n'y a pas de rebond.

Dans les deux cas le SL est diminué aux dépens des stades I et II au cours des 12 premières heures.

En résumé, l'injection parentérale de CAP, sous forme d'hémisuccinate ou dissous dans le propylène glycol, provoque la suppression du SP pendant une durée variant entre 520 et 920 minutes (moins de 9 heures à plus de 14 heures). Pendant cette période, le sommeil lent est soit diminué quand le CAP est sous forme d'hémisuccinate, soit égal au contrôle lorsqu'il est dissous dans le propylène glycol.

C - Administration intracérébrale

(2 chats, 5 expériences)

1 - L'injection bilatérale dans le Locus Coeruleus de CAP à la concentration de 0,2 µg par µl ne provoque aucune modification des états de sommeil.

Traitement	Nom du chat	Délai apparition du SP	Sommeil en % du contrôle		
			SP 0-24	SII 0-24	SI 0-24
TAP 165 mg/Kg per os à 9 h	L47	143	103	93	88
	Q50	70	87	102	96
	B51	117	74	50	98
	Q51	82	103	98	111
	P58	108	88	143	79
	B59	92	102	71	93
		102 $\pm$ 11			
TAP 250 mg/Kg per os à 9 h	B51	45	121	120	96
	B51	99	83	131	94
	Q50	37	83	71	99
	Q50	41	82	61	98
		56 $\pm$ 11			
TAP 330 mg/Kg per os à 9 h	Q50	136	73	100	104
	P51	67	102	100	107
	P51	122	—	—	—
	Q51	34	—	—	—
		62 $\pm$ 27			

Tableau 3 : Action sur le sommeil du thiamphénicol (TAP) aux doses de 165, 250 et 330 mg/Kg.

Les quantités de sommeil paradoxal (SP), stade II (SII) et stade I (SI) sont exprimées en pourcentage par rapport au contrôle, de 0 à 24 heures après l'administration. Le délai d'apparition du SP est le temps en minutes qui s'écoule entre le moment de l'administration et la première phase de SP (la moyenne est exprimée $\pm$ l'erreur-standard sur la moyenne).

		165 mg/Kg	250 mg/Kg	330 mg/Kg
CAP	E	154 $\pm$ 19	172 $\pm$ 48	209 $\pm$ 36
	SI	77 $\pm$ 18	79 $\pm$ 31	32 $\pm$ 14
	SII	61 $\pm$ 17	52 $\pm$ 30	14 $\pm$ 8
	SL	72 $\pm$ 17	72 $\pm$ 26	26 $\pm$ 8
	SP	7 $\pm$ 4	0	0
TAP	E	103 $\pm$ 9	89 $\pm$ 8	89 $\pm$ 12
	SI	97 $\pm$ 12	101 $\pm$ 7	105 $\pm$ 7
	SII	93 $\pm$ 16	147 $\pm$ 20	106 $\pm$ 17
	SL	95 $\pm$ 7	107 $\pm$ 2	105 $\pm$ 7
	SP	106 $\pm$ 10	132 $\pm$ 15	142 $\pm$ 28

Tableau 4 : Effets comparés du thiamphénicol (TAP) et du chloramphénicol (CAP) sur les états de vigilance et de sommeil, au cours des 12 heures suivant l'administration.

Les quantités d'éveil (E), stade I (SI), stade II (SII), sommeil lent (SL) et sommeil paradoxal (SP) sont exprimées en pourcentage par rapport au contrôle $\pm$ l'erreur-standard sur la moyenne.

Le chloramphénicol a été administré par voie orale aux doses de 165 mg/Kg (nombre d'expériences = 7), 250 mg/Kg (n=3) et 330 mg/Kg (n=3).

Le thiamphénicol a été administré par voie orale aux doses de 165 mg/Kg (n=6), 250 mg/Kg (n=4) et 330 mg/Kg (n=4).

2 - Une injection à une concentration dix fois plus élevée (2,5 µg par µl) provoque, chez deux animaux, l'inhibition du SP pendant 213 et 233 minutes, soit une moyenne de 223 minutes ou 3 heures 43 minutes. Pendant cette période le stade II est diminué respectivement de 22 et 55 %.

Une seconde injection, au même endroit, pratiquée dans les mêmes conditions chez ces deux animaux, ne modifient pas les états de sommeil.

III - Action du thiamphénicol

(6 animaux, 14 expériences ; Tableaux 3 et 4, Figures 6,7,8,9 et 10).

Aux doses de 165 mg/Kg (6 expériences ; Figures 6,9 et 10), 250 mg/Kg (4 expériences ; Figure 7) et 330 mg/Kg (4 expériences ; Figure 8) cet antibiotique n'entraîne, en règle générale, aucun changement qualitatif ou quantitatif, immédiat ou retardé, dans la répartition des états de vigilance et de sommeil.

Cependant, il faut noter une tendance à l'augmentation du SP pour les doses les plus élevées (Tableau 4).

IV - Action de l'oxytétracycline, oléandomycine et érythromycine (Tableau 5 ; Figure 5)

1 - L'oxytétracycline (Terramycine)

(2 expériences chez le même animal)

Cet antibiotique administré par voie orale à la dose de 165 mg/Kg ne provoque aucune modification du comportement, ni du sommeil.

2 - L'oléandomycine (T.A.O.)

(2 expériences chez le même chat)

Cette substance, à la dose de 165 ou 250 mg/Kg n'a que peu d'effet

Traitement	Heure	Nom du chat	Délai apparition du SP en minutes	Sommeil en % du contrôle			Nombre phases SP par 24 h	
				SP 0-24	SII 0-24	SI 0-24	C	T
Oxytétracycline 165 mg/Kg per os	9	L47	124	76	60	130	—	—
	17	L47	30	125	103	104	—	—
Erythromycine 165 mg/Kg per os	9	L47	61	66	78	97	32	17
	17	L47	67	89	79	87	32	19
	9	P58	111	62	72	98	37	27
Oléandomycine 165 mg/Kg per os	17	L47	178	105	108	60	—	—
	17	L47	170	88	85	71	—	—

Tableau 5 : Action sur le sommeil de l'oxytétracycline, de l'érythromycine et de l'oléandomycine à la dose de 165 mg/Kg.

Les quantités de sommeil paradoxal (SP), stade II (SII) et stade I (SI) sont exprimées en pourcentage par rapport au contrôle, de 0 à 24 heures après l'administration à 9 heures ou 17 heures. Le délai d'apparition du SP est le temps en minutes qui s'écoule entre le moment de l'administration et la première phase de SP. Dans le cas de l'érythromycine, le nombre de phases de SP par 24 heures est calculé avant (C=Contrôle) et après traitement (T=Traitement).

sur les états de sommeil. Tout au plus observe-t-on une diminution du stade I au cours des 24 heures suivant l'injection.

3 - L'érythromycine

(2 chats, 3 expériences)

L'administration par voie orale, à 9 heures, de 165 mg/Kg entraîne une diminution régulière du SP pendant 24 heures : le pourcentage par rapport au contrôle est de 64 %. Cette diminution se fait aux dépens du nombre de phases. Le taux de stade II a tendance à diminuer (75 % du contrôle). Le taux de stade I n'est pas modifié (94 %).

Le phénomène de rebond n'a pas été étudié.

V - Association d'antibiotiques

Aucune des expérimentations n'a modifié le comportement.

1 - Thiamphénicol + chloramphénicol

(4 chats, 4 expériences ; Tableau 6, Figure 10)

L'ingestion de CAP (165 mg/Kg) après administration préalable de thiamphénicol à la même dose provoque les mêmes effets chez 3 chats sur 4 (Q50 ; B51 ; P58).

- . le SP est complètement aboli pendant une durée variable de 1077 minutes à 1186 minutes (moyenne = 38 ± 32 , soit 19 heures). Pour comparaison, l'administration de la même quantité de CAP aux 3 mêmes chats mais sans prétraitement par le TAP a provoqué une suppression totale du SP pendant seulement 611 minutes ± 80 soit un peu plus de 10 heures.
- . un seul de ces 3 chats (B51) a présenté le lendemain un léger rebond en SP (139 %) ; les deux autres animaux ont présenté une quantité de SP normale.

Traitement	Nom du chat	Intervalle TAP-CAP ou érythro-CAP	Délai apparition du SP en minutes	Rebond en SP	Sommeil en % du contrôle					
					SP		SII		SI	
					0-24	24-48	0-24	24-48	0-24	24-48
TAP + CAP 165 mg/Kg per os	Q50	35 mn	1186	0	9	120	10	80	59	88
	B51	28 mn	1150	+	11	139	22	75	63	86
	P58	92 mn	1077	0	21	—	100	—	61	—
	B59	91 mn	631	0	54	108	56	84	46	79
Erythro + CAP 165 mg/Kg per os	P51	83 mn	26	+	30	142	63	122	42	87
	P51	75 mn	39	+	70	122	111	108	70	68
	P58	63 mn	758	0	18	58	51	5	71	19

Tableau 6 : Association d'antibiotiques (thiamphénicol + chloramphénicol, érythromycine + chloramphénicol):
effets sur le sommeil.

Le chloramphénicol (CAP) est administré par voie orale à la dose de 165 mg/Kg, après le thiamphénicol (TAP) ou l'érythromycine (érythro) à la même dose. L'intervalle de temps entre l'ingestion des deux antibiotiques est exprimé en minutes (mn). Le délai d'apparition du sommeil paradoxal (SP) est le temps en minutes qui s'écoule entre l'administration du second antibiotique et l'apparition de la première phase de SP. Les quantités de SP, stade II (SII) et stade I (SI) sont exprimées en pourcentage par rapport au contrôle, de 0 à 24 heures et de 24 à 48 heures après l'administration du second antibiotique.

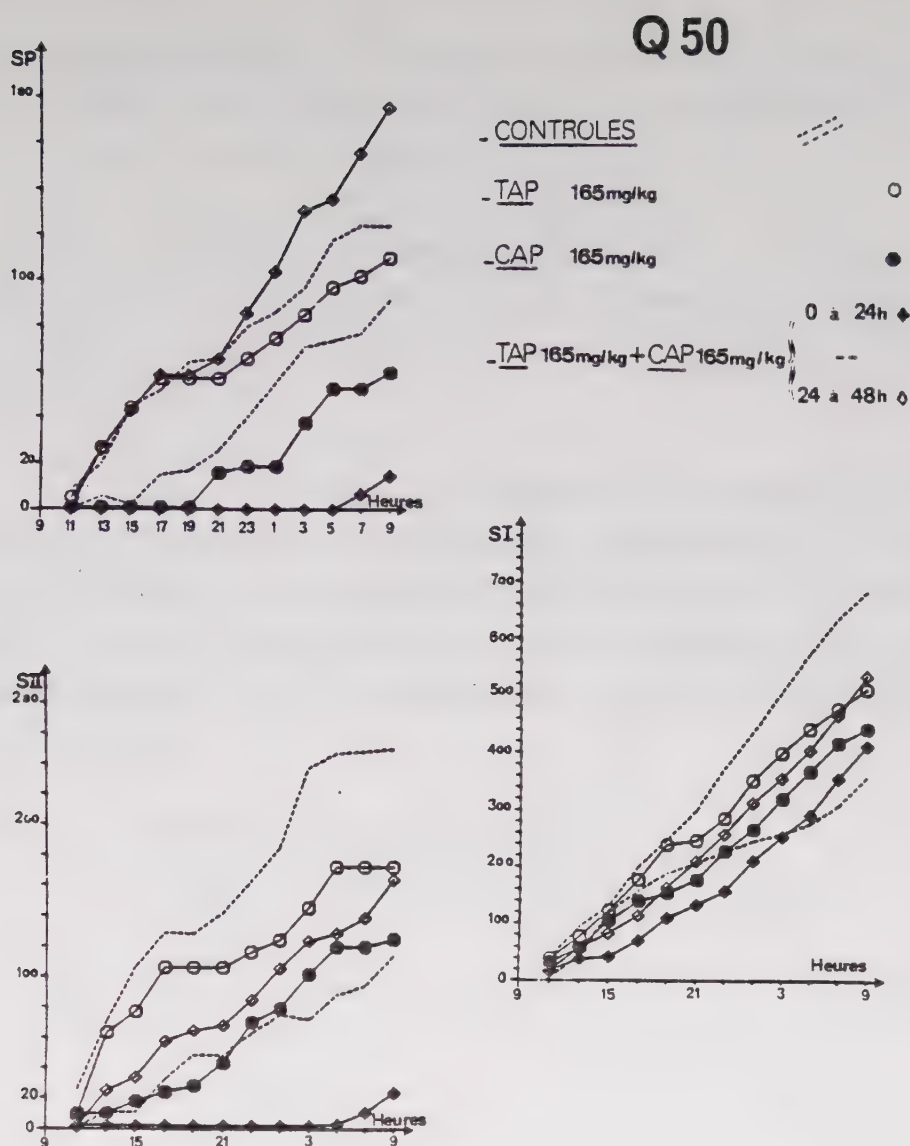


Figure 10 : Effets comparés du thiamphénicol (TAP), du chloramphénicol (CAP) à la dose de 165 mg/kg et de l'association de ces deux antibiotiques. Chat Q5

- Même légende que pour la figure 5, page 36.
- Dans le cas de l'association, le TAP est administré 35 minutes avant le CAP.

L'association TAP + CAP provoque une suppression de sommeil paradoxal (SP) pendant 20 heures, plus longue que celle provoquée par le CAP seul (11 heures).

Le stade II (SII) est supprimé durant la même période alors qu'il est peu modifié par le CAP seul.

Le stade I (SI) est diminué pendant les 18 premières heures.

. parallèlement à l'inhibition totale du SP, il existe une diminution très sensible du stade I (61 % du contrôle) et en général du stade II (44 %).

Le quatrième animal a présenté une inhibition totale du SP pendant 631 minutes seulement, similaire à celle observée après administration isolée de CAP. L'intervalle entre l'administration du TAP et du CAP ne semble pas jouer de rôle.

En résumé, l'association thiamphénicol-chloramphénicol entraîne quel que soit l'intervalle de temps entre l'administration d'un antibiotique puis de l'autre, une suppression du SP variant entre 10 heures et 20 heures ; cet effet est, en général, bien supérieur à celui observé après chloramphénicol seul. Le sommeil lent est inégalement modifié suivant les expériences.

2 - Erythromycine + chloramphénicol

(2 animaux, 3 expériences ; Tableau 6, Figures 11 et 12)

Les résultats de ces 2 animaux sont à envisager séparément.

a - Animal P51
.....

(2 expériences)

Le délai entre l'administration orale d'érythromycine (165 mg/Kg) et le CAP (165 mg/Kg) est de 83 et 75 minutes.

Les résultats de ces 2 expériences sont similaires.

Le SP réapparaît respectivement à la 26ème et 39ème minute suivant l'administration de CAP. Son pourcentage est harmonieusement diminué au cours des premières 24 heures. Il existe un rebond entre la 24ème et la 36ème heure, période pendant laquelle la quantité de SP est doublée par rapport au contrôle.

Le SL est peu modifié, mise à part une diminution importante entre la 12ème et la 24ème heure.

Le comportement n'est pas modifié.

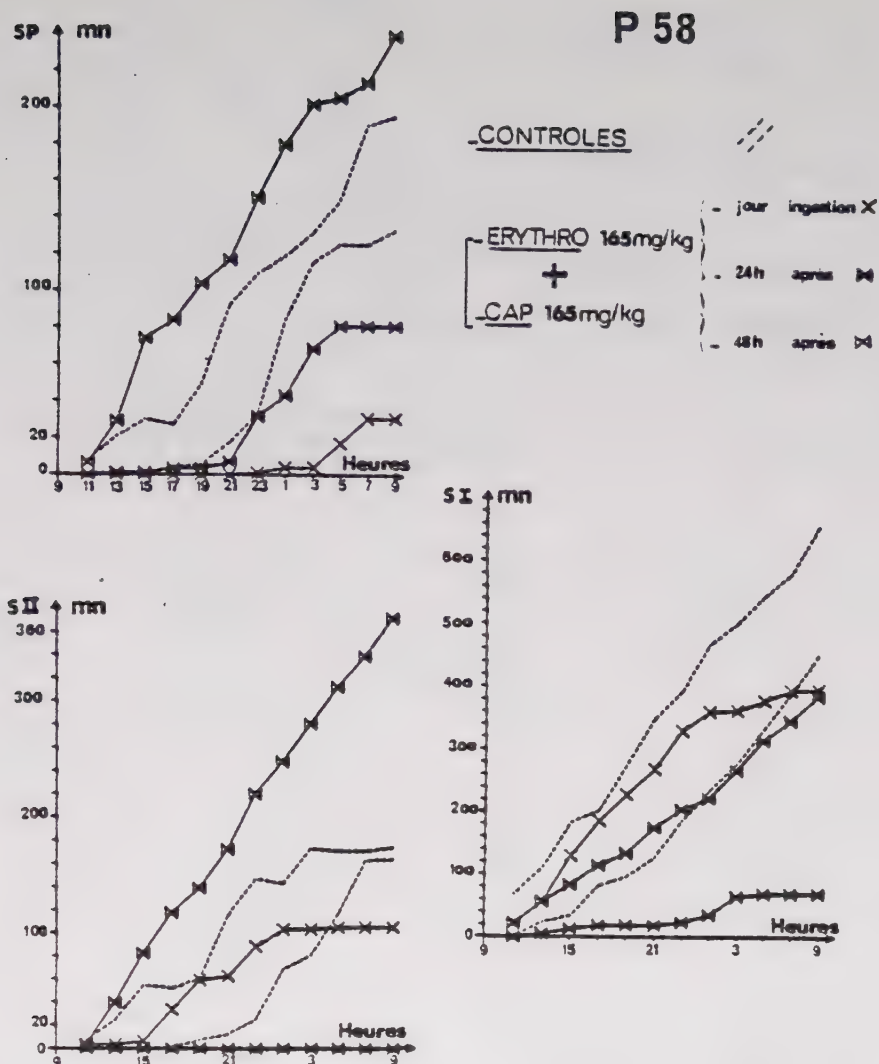


Figure 11 : Effets de l'association érythromycine + chloramphénicol à la dose de 165 mg/kg. Chat P58

- Même légende qu'à la figure 5, page 36.
- L'érythromycine (ERYTHRO) est administré 63 minutes avant le chloramphénicol (CAP).
- Les effets sont étudiés pendant 72 heures (le jour de l'ingestion, entre la 24ème et la 48ème heure, puis entre la 48ème et la 72ème heure).

Le sommeil paradoxal (SP) est totalement supprimé pendant 13 heures sans modification importante du stade II (SII) et du stade I (SI).

Entre la 24ème et la 48ème heure il existe une insomnie importante portant principalement sur les stades I et II.

Entre la 48ème et la 72ème heure il existe une augmentation concomitante du SII et du SP.

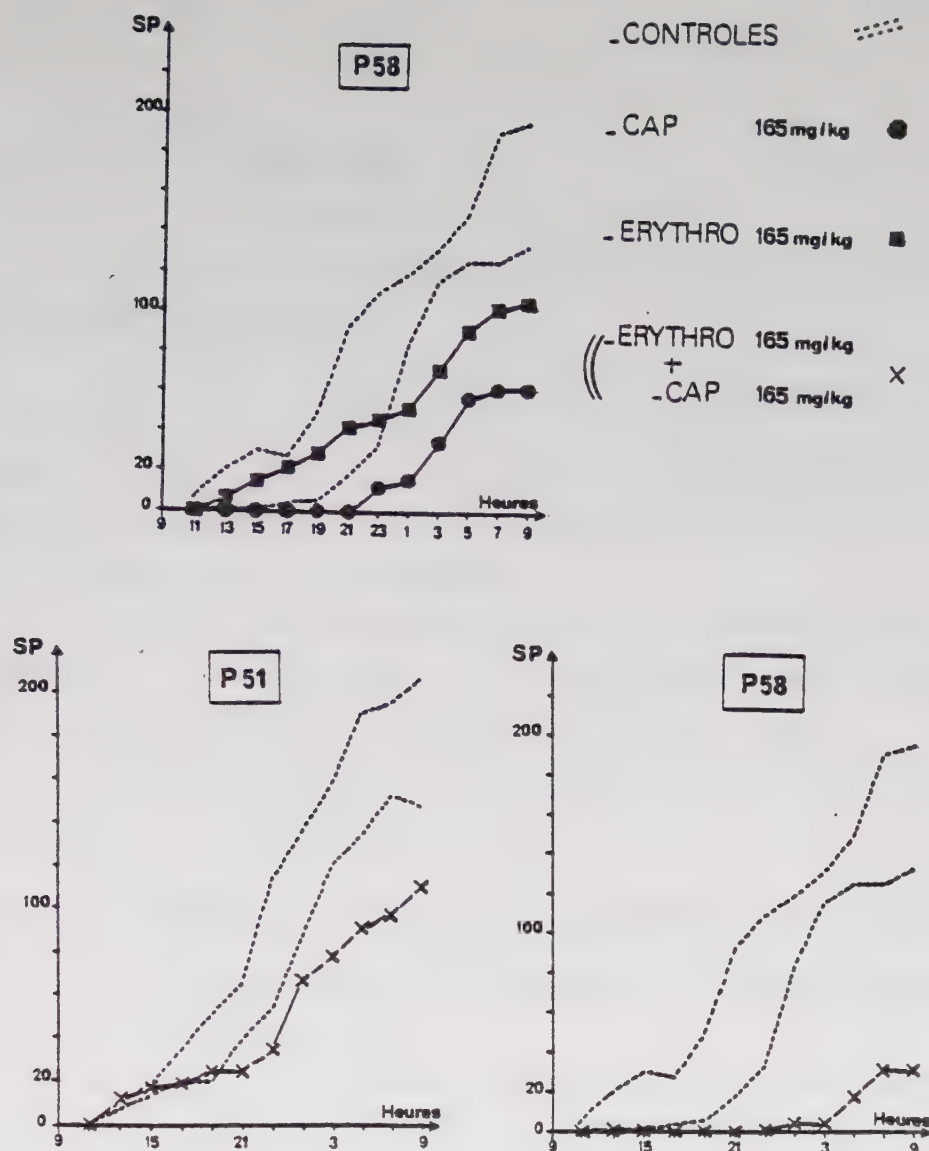


Figure 12 : Rôle de l'intervalle de temps entre l'administration d'érythromycine (ERYTHRO) et de chloramphénicol (CAP) sur l'évolution du sommeil paradoxal (SP)

- Même légende que pour la figure 5, page 36.

- En haut : Effets comparatifs de l'érythromycine et du CAP à la dose de 165 mg/kg per os.

• L'érythromycine provoque une diminution harmonieuse du SP pendant 24 heures.

• Le CAP supprime totalement le SP pendant 12 heures

- En bas : Effets de l'association érythromycine - chloramphénicol

- A gauche : L'intervalle entre l'érythromycine et le CAP est de 83 minutes ; le SP est diminué de façon harmonieuse (action de type "érythromycine").

- A droite : L'intervalle entre les 2 antibiotiques est seulement de 63 minutes ; le SP est supprimé pendant presque 13 heures (action de type CAP).

b - Animal P58

(1 expérience ; Figure 11)

L'intervalle entre l'administration d'érythromycine et le CAP est seulement de 63 minutes.

Le SP est totalement aboli pendant 758 minutes soit 12 heures et 38 minutes, ne réapparaissant qu'en très faible quantité entre la 12ème et la 36ème heure avant d'atteindre un pourcentage normal entre la 36ème et la 48ème heure. Il existe un rebond entre la 48ème et la 72ème heure (SP égal à 135 % du contrôle).

Le SL n'est pas modifié pendant les 12 premières heures suivant l'ingestion ; son pourcentage en est très diminué jusqu'à la 48ème heure, moment à partir duquel il s'épanouit à un niveau normal.

Le comportement n'est pas modifié : l'éveil est calme. La température rectale est inchangée.

En résumé, l'association érythromycine-chloramphénicol entraîne :

- . soit une diminution harmonieuse du SP, de même type que l'érythromycine seule.
- . soit une abolition totale pendant plus de 12 heures, similaire à celle que provoque le CAP seul (Figure 11).

Il semble que cette différence puisse être due à l'intervalle de temps entre l'administration de l'érythromycine et celle du CAP.

Dans les deux cas, les effets sur les stades I et II du sommeil lent sont plus prononcés qu'après chacun des antibiotiques administrés isolément.

CHAPITRE V

INTERPRETATION DES RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats que nous allons maintenant discuter peuvent être résumés de la façon suivante :

Le CAP administré par voie orale, parentérale ou intracérébrale supprime totalement le sommeil paradoxal.

Le délai d'action est court. Une phase de SP peut encore survenir dans l'heure qui suit l'administration, mais en règle générale le SP ne réapparaît plus dès la fin de l'ingestion. Cela témoigne donc d'un mécanisme d'action très rapide surtout si l'on soustrait le temps d'absorption dans le tube digestif.

La durée de suppression du SP est relativement constante pour une même dose ; elle est fonction de cette dernière.

L'effet est réversible quelle que soit la dose de CAP ingérée et quelle que soit la voie d'administration.

L'effet sur le SP est reproductible quelle que soit l'heure d'administration. Il ne dépend donc pas ou peu du cycle circadien des hormones ou des monoamines.

Les PGO ne sont pas supprimées. Le SPOL réapparaît peu avant la survenue de la première phase de SP clôturant le temps de suppression.

Le sommeil lent est modifié de façon variable pour une dose moyenne de CAP, toujours diminué pour des quantités élevées de l'antibiotique.

Il n'y a pas de trouble du comportement, ni de la température rectale.

Le TAP est inactif sur le SP et le sommeil lent, mais il prolonge l'effet du CAP puisqu'il permet de presque doubler la durée pendant laquelle le SP est aboli.

L'oxytétracycline ne modifie pas les états de sommeil.

L'oléandomycine n'a que peu d'effet.

L'érythromycine diminue le SP sans modifier le sommeil lent et est capable de réduire sinon d'empêcher l'action du CAP.

Ces résultats concernant le CAP et le TAP sont comparables à ceux obtenus par Kitahama et Valatx (1975). Chez la souris, le CAP supprime aussi le SP mais pendant une durée plus courte et pour des doses plus importantes

que chez le chat. Fait remarquable, le TAP est également sans effet sur le sommeil. Il faut donc que le CAP possède un mécanisme d'action particulier qui le différencie du TAP.

Pour cette discussion, nous disposons seulement de résultats phénoménologiques. Aucune étude biochimique n'a été réalisée et nous n'avons donc pas de donnée concernant l'action de ces divers antibiotiques sur la synthèse protéique mitochondriale ou cytoplasmique dans le tissu cérébral, pas plus que sur la synthèse des monoamines. Nous ne possédons pas non plus d'image histologique du tissu nerveux après ces divers traitements. La littérature scientifique elle-même est très pauvre en résultats biochimiques ou anatomiques concernant l'action de ces substances au niveau du système nerveux central.

Aussi envisagerons-nous, au cours de cette discussion, les mécanismes d'action déjà décrits chez les bactéries ou chez les mammifères dans des systèmes cellulaires autres que le tissu cérébral.

, Le premier rend compte d'une action possible de ces antibiotiques sur la synthèse protéique mitochondriale dans les cellules eucaryotes (mécanisme commun au CAP, TAP et oxytétracycline).

, Le second est relatif à la diminution de la synthèse de l'ADN que provoque seulement le CAP.

, Nous envisagerons ensuite la parenté de structure du CAP avec la DOPA ou la phénylalanine, la possibilité d'une action directe sur les neurotransmetteurs catécholaminergiques ou d'une action indirecte sur les ribosomes cytoplasmiques par l'intermédiaire de récepteurs aminergiques.

, Pour terminer nous discuterons le type de cellule mis en jeu : neurone ou cellule gliale.

I - Mécanismes d'action connus

1 - Action sur la synthèse protéique mitochondriale

Au niveau de la cellule procaryote (bactérie), le CAP, le TAP, l'oxytétracycline et l'érythromycine se fixent sur les ribosomes et inhibent

la synthèse protéique. Dans la cellule eucaryote, les trois premiers n'agiraient pas sur les ribosomes cytoplasmiques mais sur les ribosomes mitochondriaux.

Pourquoi cette différence ?

Il faut remarquer les différences de structure entre ces 2 types de cellule.

. Les ribosomes sont des particules ribonucléiques dans les deux cas ; mais, chez les bactéries, le nombre et la taille des molécules ribosomales sont inférieurs. Ils sont isolés ou groupés en polyribosomes dispersés dans le cytoplasme.

Dans la cellule eucaryote, ils sont de plus grande taille et sont accrochés au reticulum endoplasmique

L'ensemble composé des ribosomes et du reticulum endoplasmique forme l'ergastoplasme. Dans le cas particulier de la cellule nerveuse, les ribosomes cytoplasmiques se groupent et forment des figures telles que rosettes, spirales ou chaînettes.

. Les bactéries ne possèdent pas de mitochondrie. Chez les organismes supérieurs il existe des ribosomes à l'intérieur des mitochondries, apparentés par leur structure aux ribosomes bactériens. Ils y sont en petit nombre mais paraissent y jouer un rôle important. Delaunay et Shapira (1975a) pensent que "les mitochondries dérivent probablement de bactéries qui infestaient les cellules nucléées primitives, mais leur fournissaient en contre partie l'énergie dont elles avaient besoin". Ces bactéries se sont ensuite spécialisées dans leur rôle de producteur d'énergie. Cependant la persistance d'un génome primitif leur permet de synthétiser leurs propres ribosomes et leurs propres protéines.

Ainsi, on comprend mieux que l'action du CAP ou du TAP sur les ribosomes bactériens se reporte sur les ribosomes mitochondriaux des cellules eucaryotes.

L'hypothèse d'une diminution de la synthèse protéique mitochondriale et donc de l'énergie cellulaire peut être séduisante pour expliquer la suppression du SP par le CAP. L'activité cérébrale pendant ce stade du sommeil est effectivement très intense et nécessite donc une grande quantité d'énergie. Le CAP pourrait bloquer cette production d'énergie et par là même l'apparition du SP.

Mais cette hypothèse ne peut être retenue, car le TAP et l'oxy-tétracycline qui affectent la synthèse mitochondriale (Oerter et al. 1974) ne modifient pas le SP.

D'autre part, regardons l'effet de l'érythromycine. Cet antibiotique, actif sur les ribosomes mitochondriaux de mammifères in vitro, ne l'est pas in vivo, probablement à cause de l'imperméabilité de la membrane mitochondriale à son égard (Denslow 1974, Ibrahim 1973). Et il diminue pourtant le SP.

Associé au CAP, si l'intervalle entre son ingestion et celle du CAP est long, l'effet sur le SP est similaire à celui provoqué par l'érythromycine seule. L'érythromycine semble donc faire obstacle à la fixation du CAP sur son site d'action ; ce n'est vraisemblablement pas au niveau des ribosomes mitochondriaux, puisque cet antibiotique ne peut pénétrer dans la mitochondrie.

En définitive, l'hypothèse d'une action du CAP sur la synthèse protéique mitochondriale n'est pas suffisante pour expliquer l'effet observé sur le sommeil.

2 - L'action du CAP sur l'ADN

C'est la différence d'effet du CAP et du TAP sur la moelle osseuse qui a amené à rechercher un mécanisme d'action propre au CAP.

Effectivement, il semble que le CAP, et pas le TAP, soit capable, à haute dose, d'inhiber la synthèse de l'ADN (travaux de Yunis et al. 1973-1974, de Manyan et al. 1975 sur la moelle osseuse, de Oerter et Bass 1975 sur l'embryon de rat, de Becker et al. 1974 sur les lymphocytes). Aucune étude, cependant, n'a été faite sur le tissu cérébral.

L'hypothèse d'une inhibition de la synthèse d'ADN par le CAP, aurait le mérite d'expliquer la différence d'effet du CAP et du TAP sur le SP. Mais, l'envisager suppose une action du premier au niveau des cellules gliales et non pas des neurones. En effet, il est admis que le neurone est une cellule qui ne se multiplie pas.

Après avoir examiné ces deux modes d'action (diminution de la synthèse mitochondriale et de la synthèse de l'ADN), quelques mécanismes propres au tissu cérébral peuvent être envisagés. La parenté de structure entre le CAP et les précurseurs des catécholamines (Phénylalanine et DOPA), dont on connaît le rôle prépondérant au niveau du système nerveux central, permet d'avancer quelques hypothèses.

II - Parenté de structure du CAP avec les précurseurs des catécholamines

1 - Le CAP pourrait agir, à l'image de l' α méthyl-DOPA, comme un faux transmetteur au niveau des systèmes aminergiques

Kitahama et Valatx (1975) font remarquer les similitudes d'effet de ces deux substances chez la souris. Chez le chat également, l' α méthyl-DOPA provoque une suppression immédiate et totale du SP, dont la durée est proportionnelle à la dose (Delorme 1966, Dusan-Peyrethon et al. 1968). Par contre elle provoque un état de sédation et le sommeil lent est toujours très augmenté quelle que soit la dose. Cet effet s'explique d'ailleurs très bien par le relâchement du système d'éveil catécholaminergique.

Le CAP, au contraire, ne produit pas de sédation. Le SL a plutôt tendance à diminuer ; l'insomnie est en tout cas franche lorsque la dose de CAP est élevée.

2 - Le CAP pourrait influencer le transport ou l'utilisation de la phénylalanine

Wooley (1952) a suggéré que l'action antibiotique du CAP sur *Escherichia Coli* pouvait s'exercer par inhibition de l'utilisation de la phénylalanine.

Quelques auteurs comme Ingall et al. en 1965, Royston et al. en 1966, ont établi un parallèle entre les troubles de la moelle osseuse

provoqués par le CAP et ceux observés après déficit de l'organisme en phénylalanine. Ils ont corrigé l'action toxique de l'antibiotique par un apport de l'acide amine considéré.

3 - Le CAP pourrait agir sur la synthèse protéique cérébrale par le même mécanisme que la phénylalanine ou la DOPA

Plusieurs travaux ont montré que la phénylalanine, la DOPA et les amphétamines, ainsi que le 5 HTP, la sérotonine ou le LSD, inhibaient la synthèse protéique cérébrale par le biais d'une dissociation des polyribosomes (Agrawal et al. 1970, Roël et al. 1974, Weiss B.F. et al. 1975, Widelitz et al. 1975, Holbrook et al. 1976). L'instabilité du complexe "acide nucléique-ribosome" de ces cellules nerveuses est d'ailleurs connue (Zomzely et al. 1968). Une seule injection intrapéritonéale de 500 mg/Kg de DOPA à des rats réduit l'incorporation de Leucine ^{14}C et de Lysine ^{14}C dans les protéines cérébrales totales. Cet effet, observé 45 minutes après l'administration, coïncide avec une désagrégation des polyribosomes. Après 240 minutes, l'effet a complètement disparu (Roël et al. 1974). Il ne se produit que si le récepteur dopaminergique est intact et n'existe pas si celui-ci est bloqué par l'halopéridol (Weiss B.F. et al. 1975).

Ce temps de 240 minutes concorde avec la durée de suppression du SP observée après une seule injection de CAP dans le Locus Coeruleus (moyenne de 223 minutes).

La DOPA (30 à 75 mg/Kg I.P.) provoque une suppression du SP pendant 7 heures avec la possibilité d'observer quelques phases de SP spontanées dans l'heure qui suit l'injection. L'animal demeure éveillé mais calme avec une activité corticale rapide. Le SP fait sa réapparition sans rebond (Delorme 1966). L'effet du CAP peut lui être comparé.

Le CAP, de structure analogue à la DOPA et à la phénylalanine pourrait-il provoquer la désagrégation des polyribosomes ou polysomes par le biais d'un récepteur dopaminergique ? Le groupement "méthylsulfonyl" du TAP, situé en position "para" de la molécule est-il suffisant pour expliquer que cette molécule ne se fixe pas sur le récepteur et ne puisse donc pas entraîner cette dissociation ?

Cette action au niveau des ribosomes cytoplasmiques peut-elle être tenue pour responsable de la suppression du sommeil paradoxal ? Il existe d'autres antibiotiques qui possèdent la propriété d'inhiber la synthèse protéique au niveau des ribosomes cytoplasmiques et qui modifient le sommeil.

- Le Cycloheximide est très actif sur les ribosomes cytoplasmiques des cellules eucaryotes ; il inhibe la fixation de l'ARN de transfert initiateur sur l'ARN messager et empêche le déplacement du ribosome le long de ce dernier. Le SP est nettement diminué immédiatement après l'injection intrapéritonéale et augmenté 24 heures après son introduction dans le ventricule latéral.

- La puromycine, qui se fixe au niveau de la fraction 50S du ribosome bactérien, sur le même site que le CAP, et qui inhibe la formation de la chaîne peptidique, est un antibiotique actif sur le sommeil : que ce soit par voie intraventriculaire ou intrapéritonéale, le SP est supprimé.

Vue la fragilité des complexes ribosomiaux de la cellule nerveuse (Zomzely 1968), le CAP serait-il capable de provoquer la désagrégation de ces complexes comme nous l'avons exposé plus haut, et ensuite d'exercer tout comme le TAP, son action inhibitrice de la synthèse protéique sur le ribosome alors "isolé" et indépendant du réticulum endoplasmique.

Cette hypothèse pourrait expliquer la prolongation de l'effet suppressif sur le SP par l'adjonction du TAP au CAP.

Le TAP, profitant de la désagrégation des polyribosomes due au CAP, pourrait se fixer sur les ribosomes "libres" et prolonger l'action inhibitrice de la synthèse protéique entreprise par le CAP.

Cette hypothèse a l'intérêt de tenir compte de la parenté de structure du CAP avec les précurseurs des catécholamines et de faire intervenir des mécanismes inhibiteurs de la synthèse protéique propres au système nerveux central.

Tous les mécanismes d'action du CAP envisagés jusqu'à présent peuvent s'exercer au niveau du neurone ou de la cellule gliale, ou sur les deux types cellulaires.

III - Neurone ou cellule gliale ?

1 - Action au niveau du neurone

L'action du CAP peut s'effectuer au niveau du corps cellulaire (ribosomes mitochondriaux ou cytoplasmiques) ou au niveau de la terminaison axonale (synthèse protéique mitochondriale seulement, puisqu'il n'y a pas de ribosome cytoplasmique).

Le CAP peut agir par arrêt de la production d'énergie nécessaire à la libération des neurotransmetteurs ou bien par inhibition de la synthèse d'une protéine ou d'un peptide spécifique indispensable dans le processus du SP. Il existe une libération de molécules protéiques ou peptidiques des vésicules présynaptiques dans l'espace intersynaptique au cours de la transmission de l'influx nerveux (Droz 1976). Ces divers modes d'action pourraient s'exercer à l'intérieur de systèmes neuronaux dont les neurotransmetteurs sont connus (aminergiques ou cholinergiques par exemple), mais il est possible d'envisager l'existence de neurones dont le neurotransmetteur serait une protéine ou un peptide.

Zetler (1976), sur la base de travaux très variés ayant trait aux peptides hypothalamiques, à la substance P, à la neurotensine, à la carnosine du système olfactif, etc..., a émis l'hypothèse de l'existence de neurones "peptidergiques" distribués inégalement dans le cerveau à la manière des neurones aminergiques ou cholinergiques. Des cellules nerveuses seraient capables de synthétiser un peptide spécifique, véritable neurotransmetteur ou modulateur de l'activité neuronale.

Stern et al. (1972) ont montré le rôle favorisant de l'hormone de croissance sur le SP.

Drücker-Colin (1976) a mis en relation directe la quantité de SP avec la libération de protéines dans la formation réticulée mésencéphalique ; une lésion de la région préoptique qui diminue considérablement le SP entraîne une chute concomitante de la quantité de protéines.

Nous avons peu d'arguments pour conclure. A côté de l'action du CAP sur le neurone, il faut envisager celle qui pourrait s'exercer sur la cellule gliale.

2 - Action du CAP sur les cellules gliales ?

Les travaux histologiques relatifs aux troubles neurologiques créés par le CAP ont montré une dégénérescence myélinique des fibres optiques et périphériques. Or, la myéline provient de l'enroulement de la cellule de Schwann autour du neurite. Cette cellule Schwannienne est de nature névroglie. Sa structure est proche de celle des oligodendrocytes du système nerveux central. Ces derniers situés dans la substance grise ou la substance blanche sont très riches en ribosomes. Si le CAP atteint la cellule de Schwann, c'est-à-dire la névroglie des nerfs périphériques, pourquoi ne pas envisager qu'il puisse exercer également son action sur des cellules gliales du système nerveux central et pourquoi pas les oligodendrocytes.

Stéphanis et Issidorides (1970) ont avancé l'hypothèse d'une action de cet antibiotique sur la glie. Il existe, dans la maladie de Parkinson, une gliose et une démyélinisation des neurones dans la Substantia Nigra. Une augmentation d'un ARN messager aberrant aurait été constatée au niveau du Globus Pallidus. Ces auteurs ont donc traité quelques patients par le CAP, dans le but d'inhiber la production de cet ARN messager responsable de la prolifération gliale. Les troubles majeurs ont en effet disparu.

Alors peut-on retenir l'hypothèse d'une action du CAP sur la cellule gliale, au niveau de ribosomes cytoplasmiques ou mitochondriaux, ou bien de la synthèse de l'ADN ?

Il est bien difficile dans l'état actuel des travaux de conclure définitivement, ni sur le mécanisme, ni sur le site d'action du CAP. Mais peut-être est-il un moyen pour avancer dans la compréhension de ce phénomène qu'est le sommeil paradoxal.

RESUME

1. Après l'exposé des aspects comportementaux, polygraphiques, biochimiques et anatomiques concernant le sommeil du chat, un chapitre est consacré au métabolisme et au mécanisme d'action du chloramphénicol et du thiamphénicol chez le mammifère, ainsi que de quelques autres antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique (oxytétracycline, érythromycine, oléandomycine).
2. Le protocole expérimental est exposé: chloramphénicol et thiamphénicol sont administrés par voie orale ou parentérale à des doses de 80 à 330 mg/Kg, ou par voie intracérébrale. Oxytétracycline, érythromycine et oléandomycine sont administrés oralement à la dose de 165 mg/Kg. Grâce à l'enregistrement continu de l'activité cérébrale et musculaire, divers stades de sommeil sont mis en évidence (stades I et II du sommeil lent, sommeil paradoxal); la quantité respective de chacun d'eux est estimée avant et après traitement.
3. Un chapitre consacré aux résultats expose les modifications du sommeil provoquées par le chloramphénicol et l'inocuité du thiamphénicol. Est décrite également l'action de l'oxytétracycline, celle de l'érythromycine et de l'oléandomycine ou d'associations d'antibiotiques (thiamphénicol + chloramphénicol, érythromycine + chloramphénicol).
4. Dans une dernière partie, les résultats sont comparés. Le rôle particulier du chloramphénicol est mis en valeur; son mécanisme et le lieu de son action sont discutés.

CONCLUSIONS

- 1 - Le chloramphénicol possède, chez le chat, une action sur le sommeil tout à fait particulière et qui se différencie nettement de celle des autres antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.
- 2 - Le chloramphénicol provoque la suppression totale du sommeil paradoxal pendant une durée variable suivant la dose délivrée et la voie d'administration (entre 8 et 30 heures). Cette inhibition est suivie ou non d'un rebond. Le thiamphénicol est sans action, ainsi que l'oxytétracycline et l'oléandomycine. L'érythromycine entraîne une diminution harmonieuse de la quantité de sommeil, pendant 24 heures sans suppression totale.
- 3 - L'association chloramphénicol-thiamphénicol augmente la durée de suppression du sommeil paradoxal observée après chloramphénicol seul. L'association érythromycine-chloramphénicol entraîne un effet supprimeur du sommeil paradoxal de type "érythromycine" ou "chloramphénicol".
- 4 - Le chloramphénicol (à la dose de 165 mg/Kg) peut provoquer des modifications du sommeil lent (Stades I et II) dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution. Aux doses de 250 mg/Kg et de 330 mg/Kg, la quantité de sommeil lent est toujours diminuée. Le thiamphénicol et les autres antibiotiques étudiés n'ont pas ou peu d'effet.

- 5 - L'injection intracérébrale bilatérale de chloramphénicol dans le Locus Coeruleus (1 μ g) provoque une suppression élective du sommeil paradoxal pendant 3 heures 30 et une diminution durant 24 heures.
- 6 - Le comportement de l'animal et la température rectale ne sont modifiés par aucun traitement.
- 7 - Bien qu'aucune étude biochimique n'ait été faite, il est intéressant de penser que le chloramphénicol puisse agir en inhibant la synthèse d'une macromolécule impliquée dans les mécanismes du sommeil paradoxal.

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

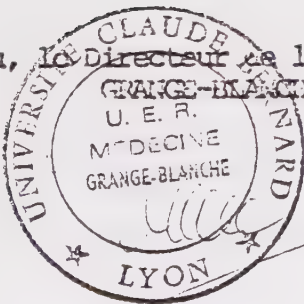
J.F. MER

[Signature]

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 24 OCT. 1977

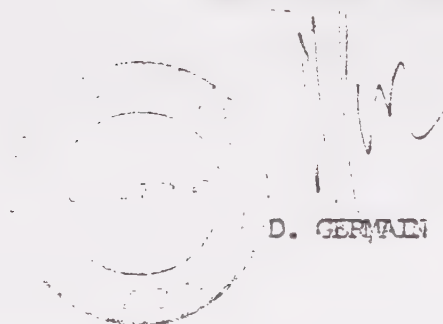
Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE,
U. E. R.
MÉDECINE
GRANGE-BLANCHE



B. SALLE

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Études Médicales,

[Signature]
D. GERMAIN



BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS H.R. and DIXIT B.N. (1970) - Prolongation of pentobarbital anesthesia by chloramphenicol in dogs and cats.
J. Amer. Vet. Med. Ass., 156, 902-905.
- AGRAWAL H.C., BONE A.H. and DAVISON A.N. (1970) - Effect of phenylalanine on protein synthesis in the developing rat brain.
Biochem. J., 117, 325-331.
- AL-HACHIM G.M. and AL-BAKER A. (1974) - The prenatal effect of chloramphenicol on the postnatal development of mice.
Neuropharmacology, 13, 233-237.
- ALVIN J. and DIXIT B.N. (1970) - Factors affecting chloramphenicol induced inhibition of drug metabolism.
Pharmacologist, 12, 200.
- ALVIN J. and DIXIT B.N. (1974) - Pharmacologic implications of alterations in the metabolism of chloramphenicol.
Biochem. Pharmacol., 23, 139-151.
- AZZOLLINI F., GAZZANIGA A. and LODOLA E. (1970) - Thiamphenicol excretion in subjects with renal insufficiency.
Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol., 3, 103.
- AZZOLLINI F., GAZZANIGA A., LODOLA E. and NATANGELO R. (1972) - Elimination of chloramphenicol and thiamphenicol in subjects with cirrhosis of the liver.
Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol., 6, 130.
- BECKER D., KATZ J. and METZ J. (1974) - Comparative effects of thiamphenicol and chloramphenicol on haemopoiesis and lymphocyte transformation in vitro in man.
Postgrad. Med. J., 50, 88-94.
- BRAINES A.S., KONOVALIKHINA L.V., KOSITZYN N.S. and MEZENTSEV A.N. (1973) - Damages caused by chloramphenicol (levomycetine) in the neurons of the cat superior cervical ganglion.
Fisiol. Zh. SSSR, 59, 1868-1873.
- BREE M.M. (1976) - Effects of chloramphenicol on Tilazol (CI-744) anesthesia in cats.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 71, 764-771.
- CARLOS GARCIA R. (1976) - Acute tolerance and time changes in ketamine induced sleep under the effect of phenobarbital and chloramphenicol. Experimental study.
Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim., 23, 57-67.
- CONTRERAS A., BARBACID M. and VASQUEZ D. (1974) - Binding to ribosomes and mode of action of chloramphenicol analogues.
Biochim. Biophys. Acta, 349, 376-388.
- COTZIAS G.C., TANG L.C. and MENA I. (1973) - Effects of inhibitors and stimulators of protein synthesis on the cerebral actions of L-DOPA.
Neurosci. Res., 5, 97-108.

- CUNNINGHAM R.D. and BRIDGERS W.F. (1970) - Brain and liver mitochondrial protein synthesis : potassium dependent chloramphenicol inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 38, 99-105.
- DELAUNAY J. and SCHAPIRA G. (1974a) - Ribosomes et antibiotiques. I - Structure et fonctionnement des ribosomes. *La Nouvelle Presse Médicale*, 3, 2251-2255.
- DELAUNAY J. and SCHAPIRA G. (1974b) - Ribosomes et antibiotiques. II - Mode d'action des antibiotiques d'usage thérapeutique sur les ribosomes. *La Nouvelle Presse Médicale*, 3, 2329-2333.
- DELLA BELLA D., FERRARI V., MARCA G. and BONANOMI L. (1968) - Chloramphenicol metabolism in the phenobarbital induced rat. Comparison with thiamphenicol. *Biochem. Pharmacol.*, 17, 2381-2390.
- DELORME F. (1966) - Monoamines et sommeil. Etude polygraphique, neuropharmacologique et histochimique des états de sommeil chez le chat. Thèse de Médecine, Lyon.
- DENSLOW N.D. and O'BRIEN T.W. (1974) - Susceptibility of 55 S mitochondrial ribosomes to antibiotics inhibitory to prokaryotic ribosomes, lincomycin, chloramphenicol and PA 114 A. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 57, 9-16.
- DROZ B. (1973) - Renewal of synaptic proteins. *Brain Res.*, 62, 383-394.
- DRÜCKER-COLIN R.R. and GUTIERREZ M.C. (1976) - Effects of forebrain lesions on release of proteins from the midbrain reticular formation during the sleep-waking cycle. *Exp. Neurol.*, 52, 339-344.
- DUSAN-PEYRETHON D., PEYRETHON P. et JOUVET M. (1968) - Suppression élektive du sommeil paradoxal chez le chat par l' α -méthyl-DOPA. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 162, 116-118.
- EHRlich J., BARTZ Q.R., SMITH R.M., JOSLYN D.A. and BURKHOLDER P.R. (1947) - Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. *Science*, 106, 417.
- ERMAKOVICH A.P. (1969) - Effects of puromycin and chloramphenicol on the repair process in the nerve cells after their injury. *Tsitologia*, 11, 884-887.
- FERRARI V. and DELLA BELLA D. (1974) - Comparison of chloramphenicol and thiamphenicol metabolism. *Postgrad. Med. J.*, 50, 17-22.
- FERRARI V., FRIGERIO G., LODOLA E. and SPEROTTI L. (1968) - Thiamphenicol : Experimentelle und klinische Grundlagen eines neuen Antibiotikums. Zambon S.P.A., Mailand-Vicenza.
- FIRKIN F.C. (1972) - Mitochondrial lesions in reversible erythropoietic depression due to chloramphenicol. *J. Clin. Investig.*, 51, 2085.

FIRKIN F.C. and LINNANE A.W. (1968) - Differential effects of chloramphenicol on the growth and respiration of mammalian cells.
Biochem. Biophys. Res. Com., 32, 398.

FISHBEIN W., KASTANIOTIS C. and CHATTMAN D. (1974) - Paradoxical sleep : prolonged augmentation following learning.
Brain Res., 79, 61-75.

FLEXNER L.B., FLEXNER J.B., ROBERTS R.S. and DE LA HABA G. (1964) - Loss of recent memory in mice as related to regional inhibition of cerebral protein synthesis.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 52, 1165-1169.

FREEMAN K.B. (1970) - Inhibition of mitochondrial and bacterial protein synthesis by chloramphenicol.
Can. J. Biochem., 48, 479-485.

FREEMAN K.B. and HALDAR D. (1968) - Inhibition of mammalian mitochondrial NADH oxidation by chloramphenicol and its isomers and analogs.
Can. J. Biochem., 46, 1003-1008.

GEWIN H.M. and FRIOU G.J. (1951) - Manifestations of vitamin deficiency during aureomycin and chloramphenicol therapy of endocarditis due to staphylococcus aureus.
Yale J. Biol. Med., 23, 332.

HILLMAN M. (1971) - Effect of intraperitoneal chloramphenicol on some mitochondrial enzymes in neonatal rats.
Biochem. Pharmacol., 20, 1797-1809.

HOLBROOK L. and BROWN I.R. (1976) - Disaggregation of brain polysomes after administration of d-lysergic acid diethylamide (LSD) in vivo.
J. Neurochem., 27, 77-82.

IBRAHIM N.G. and BEATTLE D.S. (1973) - Protein synthesis on ribosomes isolated from rat liver mitochondria : sensitivity to erythromycin.
FEBS Let., 36, 102-108.

INGALL D., SHERMANN J.D., COCKBURN F. and KLEIN R. (1965) - Amelioration by ingestion of phenylalanine of toxic effects of chloramphenicol on bone marrow.
New England J. Med., 272, 180-185.

JÄGER E. and BASS R. (1975) - Chloramphenicol/thiamphenicol and cycloheximide as tools for the measurement of mitochondrial protein synthesis in vitro during organogenesis of rat embryos.
Arch. Pharmacol., 290, 161-173.

JONES G.L. and WOODBURY D.M. (1976) - Effects of diphenylhydantoin and phenobarbital on protein metabolism in the rat cerebral cortex.
Biochem. Pharmacol., 25, 53-61.

JOUVET M. (1972) - The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle.
Ergebnisse der Physiologie, 64, 166-307.

JOUVET M. (1974) - Le rêve.
La Recherche, 5, 515-527.

KITAHAMA K. and VALATX J.L. (1975) - Effets du chloramphénicol et du thiamphénicol sur le sommeil de la souris.
C.R. Soc. Biol., 169, 1522-1524.

KITAHAMA K., VALATX J.L. and JOUVET M. (1976) - Apprentissage d'un labyrinthe en Y chez deux souches de souris. Effets de la privation instrumentale et pharmacologique du sommeil.
Brain Res., 108, 75-86.

KROON A.W. (1965) - Protein synthesis in mitochondria. III - On the effects of inhibitors on the incorporation of aminoacids into protein by intact mitochondria and digitonin fractions.
Biochem. Biophys. Acta (Amsterdam), 108, 275-284.

KROON A.M. and DE VRIES H. (1969) - The effect of chloramphenicol on the biogenesis of mitochondria of rat liver in vivo.
FEBS Let., 3, 208-210.

KROON A.M. and DE VRIES H. (1971) - In : Autonomy and biogenesis of mitochondria and chloroplasts. Boardman N.K., Linnane A.W. and Smillie R.M. Eds, pages 318-327.
North-Holland Publ. Cie, Amsterdam.

KROON A.M. and JANSSEN R.J. (1968) - The effect of low concentrations of chloramphenicol on beating rat-heart cells in tissue culture.
Biochem. Biophys. Acta, 155, 629-632.

KUNIN C.M. and FINLAND M. (1960) - Absorption and urinary excretion of chloramphenicol and two analogues : thiomycetin and U-15,442 in normal men.
Soc. Exp. Biol. Med., 103, 246.

LAMB A.J., CLARK-WALKER G.D. and LINNANE A.W. (1968) - The biogenesis of mitochondria : differentiation of mitochondrial and cytoplasmic protein synthesis in vitro by antibiotics.
Biochem. Biophys. Acta (Amsterdam), 161, 415-427.

LAPLASSOTE J. (1962) - Recherches sur l'activité anti-infectieuse et le métabolisme du Thiophénicol. Comparaison avec le chloramphénicol.
Rech. Med. Vet., 138, 265-270.

LECONTE P., HENNEVIN E. and BLOCH V. (1973) - Analyse des effets d'un apprentissage et de son niveau d'acquisition sur le sommeil paradoxal consécutif.
Brain Res., 49, 367-379.

LEVINE P.H., REGELSON W. and HOLLAND J.F. (1970) - Chloramphenicol associated encephalopathy.
Clin. Pharmacol. Ther., 11, 194-199.

MANYAN D.R., ARIMURA G.K. and YUNIS A.A. (1973) - Chloramphenicol : relation of structure to type of hematologic toxicity.
Clin. Res., 21, 93.

- MANYAN D.R., ARIMURA G.K. and YUNIS A.A. (1975) - Comparative metabolic effects of chloramphenicol analogues.
Mol. Pharmacol., 11, 520-527.
- MURRAY L.R., RITTERHOF R.J. and HOFMANN R. (1950) - A fatal case of aplastic anaemia following chloramphenicol therapy.
Ann. Intern. Med., 33, 1459.
- NIJHOF W. and KROON A.M. (1974) - The interference of chloramphenicol and thiamphenicol with the biogenesis of mitochondria in animal tissues. A possible clue to the toxic action.
Postgrad. Med. J., 50, 53-59.
- OERTER D. and BASS R. (1975) - Embryonic development and mitochondrial function. I - Effects of chloramphenicol infusion on the synthesis of cytochrome oxidase and DNA in rat embryos during late organogenesis.
Arch. Pharmacol., 290, 175-189.
- OERTER D., BASS R., KIRSTAEDTER H.J. and MERKER H.J. (1974) - Effect of chloramphenicol on mitochondrial components on the possible relationship to drug toxicity.
Postgrad. Med. J., 50, 65-68.
- OSWALD I. (1969) - Human brain protein, drugs and dreams.
Nature (London), 223, 893-897.
- PEGRAM V., HAMMOND D. and BRIDGERS W. (1973) - The effect of protein synthesis inhibition on sleep in the mouse.
Behav. Biol., 9, 377-382.
- PERREAU P. and MAURICE H. (1950) - Les troubles psychiques au cours de la fièvre typhoïde par la chloromycétine.
Sem. Hop. Paris, 26, 1060-1062.
- PETITJEAN F., SASTRE J.P., BERTRAND N., COINTY C. and JOUVET M. (1975) - Suppression du sommeil paradoxal par le chloramphénicol chez le chat. Absence d'effet du thiamphénicol.
C.R. Soc. Biol., 169, 1236-1239.
- PHADKE M.V., JOSHI V.S. and NAIK S.G. (1961) - Toxicity of chloramphenicol in children.
J. Indian M.A., 37, 26-30.
- ROËL L.E., SCHWARTZ S.A., WEISS B.F., MUNRO H.N. and WURTMAN R.J. (1974) - In vivo inhibition of rat brain protein synthesis by L-DOPA.
J. Neurochem., 23, 233-239.
- ROODYN D.B. and WILKIE D. (1968) - In : The biogenesis of mitochondria.
London : Methuen Co., pp 38-39.
- ROYSTON N.J. and PARRY T.E. (1962) - Megaloblastic anaemia complicating dietary treatment of phenylketonuria in infancy.
Arch. Dis. Child., 37, 430-435.

- SAITO H., SAKAI K. and JOUVET M. (1977) - Discharge patterns of the nucleus parabrachialis lateralis neurons of the cat during sleep and waking. Brain Res., in press.
- SAKAI K. and LEGER L. (1976) - Anatomical organization of the PGO wave system in the cat as visualized by the horseradish peroxidase technique. European Congress of Sleep Research, Montpellier.
- SASTRE J.P. and JOUVET M. (1976) - Les schèmes moteurs du sommeil paradoxal : étude comportementale et polygraphique. European Congress of Sleep Research, Montpellier.
- SMITH C., KITAHAMA K., VALATX J.L. and JOUVET M. (1974) - Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task. Brain Res., 77, 221-230.
- SMITH U., SMITH D.S. and YUNIS A.A. (1970) - Chloramphenicol related changes in mitochondrial ultrastructure. J. Cell. Sci., 7, 501.
- STEFANIS C.N. and ISSIDORIDES M. (1970) - Aberrant mRNA in Parkinsonism : support for hypothesis from studies with chloramphenicol. Nature, 225, 962-963.
- STERN W.C., MORGANE P.J., PANKSEPP J., ZOLOVICK A.J. and JALOWIEC J.E. (1972) - Elevation of REM sleep following inhibition of protein synthesis. Brain Res., 47, 254-258.
- STERN W.C., JALOWIEC J.E., SHABSMELOWITZ H. and MORGANE P.J. (1975) - Effects of growth hormone on sleep-waking patterns in cats. Hormone Behav., 6, 189-196.
- TAMURA K., OHTA M., TABIRA T. and KUODIWA Y. (1973) - Optic and peripheral neurites following chloramphenicol therapy. J. Jap. Soc. Inter. Med., 62, 1678-1684.
- TESKE R.H. and CARTER G.G. (1971) - Effect of chloramphenicol on pentobarbital-induced anesthesia in dogs. J. Amer. Vet. Med. Ass., 159, 777-780.
- UEHLIN F., JAEGER E. and BASS R. (1973) - Influence of chloramphenicol (CAP) and thiamphenicol (TAP) on "in vitro" protein synthesis in microsomal, mitochondrial and nuclear fractions from rat liver and embryos. Arch. Pharmacol., 83, 277.
- UESUGI T., IKEDA M., KANEI Y., MORI R. and ARITA T. (1971) - Studies on the biliary excretion mechanisms of drugs. II - Biliary excretion of thiamphenicol, chloramphenicol and their glucuronides in the rat. Biochem. Pharmacol., 23, 2315-2321.
- VALATX J.L., BUGAT R. and JOUVET M. (1972) - Genetic studies of sleep in mice. Nature, 238, 226-227.
- VALATX J.L., JOUVET D. and JOUVET M. (1964) - Evolution électroencéphalographique des différents états de sommeil chez le chaton. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 17, 218-233.

- WEISS B.F., LIEBSCHUTZ J.L., WURTMAN R.J. and MUNRO H.N. (1975) - Participation of dopamine and serotonin receptors in the disaggregation of brain polysomes by L-DOPA and L-5-HTP.
J. Neurochem., 24, 1191-1195.
- WEISS H., SCHWAB A. and JAGOW G. (1974) - The effect of chloramphenicol on mitochondrial protein synthesis in *Neurospora Crassa*.
Postgrad. Med. J., 50 (suppl. 5), 69-73.
- WIDELITZ M.M., CORYELL M.R., WIDELITZ H. and AVADHANI N.G. (1975) - Dissociation of rat brain polyribosomes in vivo by amphetamines.
Brain Res., 100, 215-220.
- WOOLEY D.W. (1952) - In : A study of antimetabolites.
John Wiley and Sons, Inc., New York.
- YUNIS A.A. (1969) - Drug-induced bone marrow injury.
Adv. Intern. Med., 15, 357-376.
- YUNIS A.A. and BLOOMBERG G.R. (1964) - Chloramphenicol toxicity : clinical features and pathogenesis.
Progr. Hematol., 4, 138-159.
- YUNIS A.A., MANYAN D.R. and ARIMURA G.K. (1973) - Comparative effect of chloramphenicol and thiamphenicol on DNA and mitochondrial protein synthesis in mammalian cells.
Lab. Clin. Med., 81, 713-718.
- YUNIS A.A., MANYAN D.R. and ARIMURA G.K. (1974) - Comparative metabolic effects of chloramphenicol and thiamphenicol in mammalian cells.
Postgrad. Med. J., 50 (suppl. 5), 60-65.
- YUNIS A.A., SMITH U.S. and RESTREPO A. (1970) - Reversible bone marrow suppression from chloramphenicol.
Arch. Intern. Med., 126, 272-275.
- ZETLER G. (1976) - The peptidergic neuron : a working hypothesis.
Biochem. Pharmacol., 25, 1817-1818.
- ZOMZELY C.E., ROBERTS S., GRUBER C.P., BROWN D.M. (1968) - Cerebral protein synthesis. II - Instability of cerebral messenger ribonucleic acid - ribosome complexes.
J. Biol. Chem., 234, 5396-5409.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : LE SOMMEIL DU CHAT	4
CHAPITRE II : MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES	12
- Classification	13
- Modes d'action du chloramphénicol et du thiamphénicol	14
- Chloramphénicol et système nerveux	19
CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODES	24
CHAPITRE IV : RESULTATS	30
- Enregistrements de contrôle	31
- Action du chloramphénicol par voie orale	31
- Action du chloramphénicol par voie parentérale	43
- Action du chloramphénicol par voie intracérébrale	45
- Action du thiamphénicol	48
- Action de l'oxytétracycline, érythromycine et oléandomycine	48
- Associations d'antibiotiques	50
CHAPITRE V : INTERPRETATION DES RESULTATS ET DISCUSSION	57
RESUME ET CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	70
